FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1917 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Claude GAUTIER

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 3 Février 1884.

LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS

A BACILLES TYPHIQUE ET PARATYPHIQUES

PAR LA

SÉRO-RÉACTION DE WIDAL

(ETUDE CRITIQUE DE LA VALEUR DE CETTE MÉTHODE CHEZ LES VACCINÉS

Président : M. FERNAND WIDAL, *Professeur*.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1917

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL
Pathologie chirurgicale	TEISSIER LEJARS
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA
Pharmacologie et matière médicale	OUCHET
Thérapeutique	P.
Hygiène	NHANTEMESSE
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU HARTMANN N.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MULON	SCHWARTZ (A.
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

M. LE PROFESSEUR ARMAND GAUTIER

Membre de l'Institut.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Cochin.

En hommage de respectueuse admiration
et de profonde reconnaissance.

A M. le Docteur J. BABINSKI

Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

M. le Professeur Quénu (1906-1907).
M. le Professeur F. Widal (1907-1908).
M. le Professeur agrégé Rénon (1908-1909).

Internat provisoire.

M. le Professeur agrégé P. Lereboullet (1909-1910).
M. le Docteur Félix Ramond (1909-1910).

Internat.

M. le Docteur Nageotte, (1910-1911).
M. le Docteur Jacquet (*in memoriam*) (1911-1912).
M. le Professeur F. Widal (1912-1913).
M. le Docteur J. Babinski (1913-1914).

A MM. les Professeurs agrégés Jean Camus, Pierre Duval, Lemierre.

A MM. les Docteurs Abrami, Cauchoix, Lardennois, Clovis Vincent.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

A mon bien cher ami le Docteur R.-J. Weissenbach.

A M. le Médecin-Principal E. SACQUÉPÉE

Médecin-chef du laboratoire de bactériologie d'armée n° 4, dans lequel nous avons poursuivi les recherches qui font l'objet de ce travail.

En hommage de notre très vive gratitude.

INTRODUCTION

Nul n'aurait songé il y a quelques mois à faire du séro-diagnostic le sujet d'une étude nouvelle. Depuis les premiers mémoires de Widal en 1896, la séro-réaction avait acquis partout droit de cité : elle était de pratique courante, et la valeur de cette méthode, précise autant que simple, était universellement reconnue.

Conçue à une époque où la fièvre typhoïde était considérée comme une entité morbide d'étiologie univoque, elle offrait, pour le diagnostic de cette maladie, tous les avantages d'une réaction spécifique ; on dut constater cependant lorsque, de la fièvre typhoïde, on sut distinguer les paratyphoïdes, que les bacilles paratyphiques pouvaient être agglutinés par des sérums de malades atteints de typhoïde vraie, qu'inversement des sérums paratyphiques pouvaient agglutiner le bacille typhique, et de l'étude comparée des agglutinines spécifiques et des coagglutinines, un certain nombre d'auteurs en vinrent à cette conclusion qu'il n'était pas possible de faire avec certitude par la séro-agglutination le diagnostic des diverses maladies typhoïdes entre elles.

Mais les fièvres paratyphoïdes étaient alors l'exception : les cas en étaient presque toujours sporadiques;

les rares épidémies qui en furent décrites portèrent sur un nombre de malades relativement restreint, et si l'on prit acte des réserves auxquelles nous faisons allusion, on continua cependant à utiliser couramment le séro-diagnostic sans que sa valeur pratique en fût diminuée aux yeux du grand public médical.

Depuis quelques mois, des faits nouveaux se sont produits : la guerre actuelle a été la cause d'une recrudescence des infections typhoïdes en général, et des fièvres paratyphoïdes en particulier; les infections dues au bacille paratyphique A, jusqu'alors tout-à-fait exceptionnelles, se sont multipliées au point de devenir, en certaines régions, beaucoup plus nombreuses que les typhoïdes éberthiennes. Le diagnostic de ces diverses infections, non seulement avec les autres maladies fébriles, mais aussi entre elles, s'est donc posé non plus à de rares intervalles, mais continuellement, en particulier chez des sujets soumis d'abord à la vaccination antityphique puis à la vaccination antityphoparatyphique. L'importance de ce diagnostic n'était pas seulement théorique : le contrôle de l'efficacité de la vaccination antitypho-paratyphique, l'étude clinique imparfaitement connue jusqu'alors des fièvres paratyphoïdes A et B obligeaient à le faire, et les nombreux travaux qui ont paru depuis deux ans sur les infections typho-paratyphiques ont montré déjà que, tant au point de vue de l'évolution clinique que des complications à redouter et du pronostic, il n'est pas indifférent de savoir qu'un malade est atteint de typhoïde éberthienne, de paratyphoïde A ou de paratyphoïde B.

En fait, toute une série de travaux, sur lesquels nous reviendrons, ont été publiés récemment sur la valeur du séro-diagnostic : quelques auteurs, parmi les plus autorisés, s'appuyant sur des statistiques considérables, dénient à la séro-réaction toute valeur chez les vaccinés. Pour eux cette méthode est périmée désormais, et l'on doit y renoncer pour n'accepter comme valables que les renseignements fournis par les méthodes d'isolement du germe pathogène qui, seules, permettent son identification précise. Faut-il accepter ces conclusions?

Faut-il, comme d'autres l'ont proposé, n'admettre les résultats du séro-diagnostic que dans des limites si restrictives, qu'en fait l'usage en deviendrait tout à fait exceptionnel, et qu'il perdrait toute valeur pratique?

Les critiques dont le séro-diagnostic de Widal a été l'objet sont-elles au contraire injustifiées, et, tout en tenant compte de la vaccination, n'est-il pas possible de continuer à utiliser la réaction agglutinante?

C'est la question que nous nous sommes posé : cette enquête nous a paru utile en raison des avantages pratiques incontestables qu'offre le séro-diagnostic : technique simple n'exigeant qu'un matériel de laboratoire des plus restreints, possibilité d'envoi au loin du sérum à examiner, sans que ni les délais de temps, ni la distance ne risquent d'en fausser les résultats, persistance du phénomène de l'agglutination beaucoup plus grande que la durée de la phase septicémique, jusqu'à la convalescence, et souvent longtemps après la guérison.

Si enfin, comme nous le pensons, la séro-réaction peut

mettre sur la voie du diagnostic des cas où il y a infection mixte typhoparatyphique, il acquiert un nouvel avantage sur les procédés d'isolement, et en particulier sur le plus employé d'entre eux, l'hémoculture, dont nous ne songeons pas d'ailleurs à contester la valeur ni l'utilité, persuadé que nous sommes qu'il y a intérêt à associer chaque fois qu'on le peut ces deux méthodes, destinées à se compléter et non pas à s'exclure.

HISTORIQUE.

C'est depuis quelques mois seulement que des recherches nouvelles sur le séro-diagnoctic en ont sérieusement mis en doute ou tout à fait contesté la valeur, et nous ferons plus loin avec détails, en suivant l'ordre chronologique des publications, l'historique des travaux récents parus sur ce sujet; mais les faits qui les ont motivés reposent sur deux notions déjà anciennes : la notion d'existence des *coagglutinines ou agglutinines de groupe*, et celle des *agglutinines spécifiques de vaccination*. Nous croyons utile pour la compréhension des faits d'en tracer rapidement l'historique.

1. — Coagglutinines.

Dans leurs premiers mémoires sur les infections paratyphiques, en 1896, MM. Achard et Bensaude avaient noté que le sérum de malades atteints de typhoïde éberthienne pouvait agglutiner les bacilles paratyphiques, mais moins régulièrement que les bacilles typhiques. Ces auteurs signalaient aussi que le sérum d'un de leurs deux malades porteurs de lésions dues aux bacilles paratyphiques agglutinait non seulement et constamment le

bacille paratyphique (isolé dans ce cas de l'urine), mais très irrégulièrement aussi le bacille typhique. Il est vrai que l'agglutination, d'ailleurs très légère, n'avait été recherchée qu'au taux de 1 pour 10. Quelques mois plus tard, MM. Widal et Nobécourt, constatèrent dans un cas d'infection à para-colibacille, que nous identifierons aujourd'hui avec le bacille paratyphique B, que le sérum de leur malade agglutinait non seulement et au taux élevé de 1 pour 12.000 un para-colibacille possédant tous les caractères de celui d'Achard et Bensaude, mais aussi à 1 pour 20 le bacille typhique. Dès lors la notion des coagglutinines existait, et dans la suite, à mesure que s'accroissait le nombre des observations de paratyphoïdes, elle allait prendre une importance croissante, et susciter de multiples recherches.

Nous n'en donnerons pas ici le détail, que l'on trouvera complètement exposé dans la thèse de Chevrel et dans l'importante étude que Sacquépée et Chevrel ont faite de la question en 1907 ; nous voulons nous borner à exposer brièvement les faits déjà connus et les conclusions auxquelles ils avaient donné lieu au moment ou la brusque recrudescence des infections paratyphoïdes a donné au séro-diagnostic une actualité nouvelle. Dans les cas isolés de paratyphoïdes publiés à la suite des observations de Achard et Bensaude et de Widal et Nobécourt par Brill, Gwyn, Cushing, le sérum des malades était sans action sur le bacille typhique : il en était de même des cas rapportés en 1900 et 1901 par Schottmüller et des 5 observations de Kurth à la même époque.

Lorsqu'en 1902 Brion et Kayser eurent définitivement classé, et désigné par les vocables de bacilles paratyphiques A et B, les deux groupes précédemment distingués par Schottmüller, on chercha si les agglutinines de chaque type pouvaient agir sur les bacilles du type opposé. Schottmüller en 1900, Coleman et Buxton en 1902, et d'autres, constatèrent qu'il en pouvait être ainsi, mais que cette action croisée était inconstante, le plus souvent faible, et qu'il en était de même de l'action d'un sérum paratyphique sur le bacille typhique. Aussi le plus grand nombre des cas de paratyphoïdes rapportés entre 1900 et 1906 à l'étranger par Feyfer et Kayser, Kayser, Zupnik et Posner, et en France par Netter et Ribadeau-Dumas ne furent-ils le plus souvent identifiés que grâce au séro-diagnostic. Il suffisait que cette épreuve donnât un résultat positif pour l'un des paratyphiques, à un taux plus élevé que pour l'autre paratyphique ou le bacille typhique, pour que l'on fît le diagnostic d'infection paratyphoïde du type correspondant.

Cependant, à la même époque, l'étude plus approfondie des agglutinines et des coagglutinines typho-paratyphiques faisait l'objet d'un certain nombre de recherches parmi lesquelles on peut citer celles de Johnston, Conradi-Drigalski et Jürgens, Grünberg et Rolly, Körte, Körte et Steinberg, Kayser, Netter et Ribadeau-Dumas, Rieux et Sacquépée, Abrami, Sacquépée et Chevrel. En 1907 Abrami, dans un mémoire sur les coagglutinations typho-paratyphiques, constatait que les coagglutinations assez fréquentes pour les sérums

typhiques et les bacilles paratyphiques, mais très rares (8 p. 100 des cas) pour les sérums paratyphiques et les bacilles typhiques, se distinguent des agglutinines spécifiques par le peu d'élévation du taux limite qu'elles atteignent, par leur inconstance vis-à-vis de diverses souches microbiennes de même espèce, par le caractère souvent irrégulier de leur courbe évolutive, et par leur existence habituellement éphémère. La même année, Sacquépée et Chevrel faisaient le bilan des opinions souvent contradictoires jusqu'alors émises et tenant compte aussi de leurs propres observations, ils concluaient que :

1° L'action croisée des sérums paratyphiques (sérum A et bacilles B et inversement) est généralement faible.

2° L'action des sérums paratyphiques sur les bacilles typhiques est presque toujours très faible; la coagglutinine n'a jamais été trouvée égale à l'agglutinine spécifique.

3° L'action des sérums typhiques sur les bacilles paratyphiques a donné lieu à des constatations divergentes.

Pour les uns (Johnston, Körte, Körte et Steinberg) la coagglutination paratyphique est toujours inférieure, au moins de moitié, à l'agglutination spécifique; pour d'autres elle est parfois (Rieux et Sacquépée), ou souvent (Conradi, Drigalski et Jürgens, Grünberg et Rolly, Jürgens Drigalski, Ficher, Lenz), supérieure à l'agglutination spécifique.

En conséquence : « lorsqu'un sérum humain agglu-« tine plus le bacille d'Eberth que les bacilles paraty-

« phiques, il ne s'agit pas d'infection paratyphoïde « et si le diagnostic ne peut hésiter qu'entre cette der- « nière et la fièvre typhoïde il faut conclure en faveur « d'une infection Éberthienne.

« Par contre, de ce qu'un sérum humain agglutine « plus un bacille paratyphique que le bacille d'Eberth, « rien n'autorise actuellement à conclure qu'on se trouve « en présence d'une infection paratyphique... Pour le « moment il serait téméraire d'affirmer que la séro-réac- « tion paratyphique mérite le même crédit qu'on accorde « à la réaction de Widal. »

Ajoutons que certains des travaux signalés plus haut ont été reconnus depuis comme entachés de causes d'erreur : choix de bacilles insuffisamment agglutinables comme dans les statistiques de Grünberg et Rolly, probabilité d'infections mixtes comme dans l'épidémie décrite par Conradi, Drigalsky et Jürgens, et que la technique employée était parfois discutable : en particulier, les taux d'agglutination limite n'avaient pas toujours été recherchés. Enfin signalons ici pour mémoire que dès l'année 1902, Castellani donnait le moyen de distinguer entre elles dans un même sérum, par la méthode de la saturation des agglutinines, les agglutinines spécifiques et les coagglutinines. L'étude détaillée de cette méthode devant être faite plus loin, nous renvoyons, pour tout ce qui la concerne, au chapitre qui lui est consacré.

2. — Agglutinines spécifiques de vaccination.

Nous serons beaucoup plus bref à leur sujet, l'apparition du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille typhique n'étant, chez les vaccinés, qu'un cas particulier de l'apparition du pouvoir agglutinant chez les vaccinés en général.

Depuis que l'on a commencé à pratiquer la vaccination antityphique, on sait qu'elle provoque l'apparition d'agglutinines spécifiques; et si quelques divergences d'opinion existent sur le taux et la persistance propres aux agglutinines de vaccination, l'opinion courante, dès longtemps exprimée par Vincent, est que ce pouvoir agglutinant atteint généralement un taux élevé immédiatement après les injections vaccinales (1 p. 5000 et même 1 p. 10.000), mais qu'il baisse rapidement à 1 p. 50, 1 p. 10 pour disparaître complètement trois à quatre mois après la vaccination.

On pouvait prévoir que, chez les vaccinés contre les bacilles typhiques ou paratyphiques, l'agglutinine spécifique correspondant à une infection viendrait se surajouter à l'agglutinine ou aux agglutinines de vaccination antityphoparatyphique; en d'autres termes, que dans le sérum des individus vaccinés, et néanmoins atteints de fièvre typhoïde ou paratyphoïde, plusieurs agglutinines spécifiques existeraient simultanément : dès l'année 1897, en effet, Widal et Sicard avaient vu que *l'inoculation à un même animal d'un mélange de plusieurs microbes d'espèces différentes fait apparaître dans son organisme des agglutinines spécifiques pour*

chacun d'eux; ils observèrent en effet, après inoculations simultanées ou successives au même animal de culture de bacille typhique et de vibrion cholérique, l'apparition dans le sang des agglutinines typhique et cholérique.

L'année suivante M. Widal, complétant ces premières recherches, montrait dans un rapport au congrès de Montpellier, sur les infections combinées que : « L'inoculation au même animal de cultures de bacille « typhique, de vibrion cholérique, de colibacille, de « pneumo-bacille, de proteus faisait assister à la « superposition dans son sérum des agglutinines pro- « pres à chacun de ces microbes » et il concluait en donnant comme règle que « *lorsque des infections dis- « parates se superposent chez le même individu, cha- « cune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme, « pour son propre compte, à son heure, sans se laisser « influencer par l'infection qui lui est associée* ».

Cette acquisition nouvelle, qui devait prendre une importance considérable, du fait de la pratique de la vaccination antityphoparatyphique, fut confirmée par Castellani en 1902. Cet auteur constata, comme l'avaient fait cinq ans auparavant Widal et Sicard que, par l'inoculation à un animal de deux ou trois virus différents, on fait apparaître dans son sang les agglutinines spécifiques correspondantes à chacun de ces virus.

Dans la suite, l'étude des propriétés agglutinantes du sérum des sujets soumis à la vaccination simple ou mixte, qu'ils soient ou non atteints de fièvres typhoïde ou paratyphoïde, ne devait que confirmer les conclusions

concordantes de Widal et Sicard, et de Castellani.

On voit par conséquent que, simple à l'origine le problème que l'on cherche à résoudre par le séro-diagnostic : la mise en évidence d'une agglutinine correspondante à une infection déterminée, s'est dans la suite singulièrement compliqué : Une séro-réaction peut être positive pour un seul germe, et si le malade n'est pas vacciné, l'interprétation est facile ; mais souvent au contraire le sérum sera doué de propriétés agglutinantes pour plusieurs germes; la difficulté consistera à distinguer l'agglutinine spécifique d'infection d'une ou de plusieurs coagglutinines, et si malade est vacciné, des agglutinines spécifiques de vaccination. Si l'on ajoute que, lors d'infections mixtes ou successives, plusieurs agglutinines spécifiques d'infection peuvent coexister dans un même sérum, on voit combien à l'heure actuelle est devenue délicate l'étude de la valeur diagnostique des agglutinines sériques.

3. — **Travaux récents.**

Nous citerons seulement pour mémoire un article de Landouzy paru à la fin de l'année 1914, dans lequel cet auteur recommandait l'usage du séro-diagnostic sans faire allusion aux difficultés que peut soulever l'interprétation des résultats obtenus par cette méthode, et un article de Lagane publié quelques mois plus tard, mettant en garde au contraire, sur la foi des travaux cités plus haut, contre la cause d'erreur due aux coagglutinations.

En mars 1915, la valeur du séro-diagnostic était, à la lumière des faits nouveaux, mise en discussion à la Société de Médecine de Nancy : Spillmann lui refusait toute valeur chez les vaccinés ; Etienne, Jeandelise et Soncourt défendaient au contraire cette méthode qu'ils considéraient même comme préférable à l'hémoculture, tandis que Sartory et Lasseur insistaient sur les nombreuses causes d'erreurs que le séro-diagnostic entraînait à leurs yeux. Cette opinion était partagée à la même époque par Carnot et Weill-Hallé qui considéraient comme impossible d'utiliser la séro-réaction chez les vaccinés, ceux-ci possédant le plus souvent, en dehors de toute fièvre typhoïde, un sérum doué de pouvoir agglutinatif pour l'espèce vaccinale employée : remarquons dès maintenant que dans le tableau qu'ils publiaient à cette occasion, la réponse fournie par le séro-diagnostic fut quelquefois négative, mais ne fut en désaccord avec l'hémo, la bili, ou la coproculture que dans un seul cas de paratyphoïde A, chez un malade vacciné un mois seulement auparavant contre la fièvre typhoïde, et que de plus aucune indication n'était fournie par les auteurs sur la technique employée.

En juin 1915, à l'occasion d'un travail d'ensemble sur les paratyphoïdes, Etienne déclarait de nouveau le séro-diagnostic valable, même pour distinguer entre elles les diverses affections typhoïdes ; il ne s'agissait il est vrai que de malades non vaccinés ; pour cet auteur le plus souvent le diagnostic est possible, soit que la séro-réaction soit positive exclusivement pour un seul germe, soit que les coagglutinines n'atteignent qu'un

taux extrêmement faible, soit enfin que l'écart observé entre les taux, et les différences de rapidité d'agglutination, suffisent à assurer au séro-diagnostic une très grande probabilité d'exactitude. Enfin Achard, en juillet 1915, exprimait la même opinion favorable au séro-diagnostic : « à la condition, disait-il, que l'agglu-« tination se fasse à un taux très élevé, et qu'on « puisse mettre hors de cause les agglutinations de « groupe... il importe, ajoutait-il, de faire les épreuves « de séro-diagnostic avec divers échantillons de bacille « d'Eberth et de bacilles paratyphiques ».

A l'opposé de ces opinions, et dans une série de mémoires des plus documentés, Léon-Bernard et J. Paraf allaient exprimer les restrictions les plus formelles. Déjà en juin 1915, à propos d'une étude de l'action énergique de la rougeole sur la séro-réaction, ils avaient émis cette opinion que chez les sujets vaccinés la séro-réaction de Widal n'est pas utilisable. En septembre 1915, s'appuyant sur une statistique de 500 cas, ils déclaraient qu'à leurs yeux le séro-diagnostic ne pouvait « servir à discerner l'infection typhoïde à bacille d'Eberth des mêmes infections à bacilles paratyphiques... déjà suspects et irréguliers chez les sujets qui n'ont pas reçu de vaccin antityphoïdique, ses résultats, disaient-ils, sont absolument inutilisables chez les inoculés ». Pour eux la séro-réaction est dans tous les cas insuffisante pour distinguer la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes entre elles. Elle ne conserve de valeur incontestée que pour distinguer la maladie typhoïde, groupe des infections à bacilles d'Eberth et à bacilles paraty-

phiques, des autres maladies. Quelques semaines plus tard, ils confirmaient leurs conclusions premières en disant : « Chez les non vaccinés, la plupart du temps, les séro-réactions sont ininterprétables ou fallacieuses... et chez les sujets qui ont été inoculés avec des vaccins antityphoïdiques les résultats de la séro-réaction sont encore plus souvent incohérents, inaptes à fournir une discrimination des infections éberthienne et paratyphiques... il arrive que les agglutinations soient conformes aux données de l'hémoculture, soit d'emblée, soit tardivement; c'est là, une exception fortuite. Le plus souvent la conclusion à laquelle elles aboutissent est soit fallacieuse, soit trompeuse ».

Les réserves faites un peu plus tard par Coyon et Rivet, bien qu'un peu moins strictes, restaient cependant graves : De l'observation de 96 malades, la plupart vaccinés contre la fièvre typhoïde, ces auteurs concluaient en effet « qu'un séro-diagnostic éberthien positif chez un sujet vacciné contre la fièvre typhoïde perd toute valeur diagnostique, mais que lorsque la réaction est négative pour l'Eberth, elle conserve une certaine valeur pour identifier une paratyphoïde, surtout lorsqu'on la recherche en série au cours de l'évolution de la maladie ». Les sujets vaccinés mis à part, Coyon et Rivet déclaraient n'avoir pas relevé de cas où le séro-diagnostic ait fourni de fausses indications comme dans certains faits signalés par Bernard et Paraf.

En décembre 1916, Paul Courmont, Chattot et Pierret, qui poursuivaient des recherches sur la comparaison de

l'hémoculture et du séro-diagnostic, en publiaient les conclusions, basées sur l'étude de 106 cas avec hémocultures et recherches de l'agglutination limite pour les bacilles T. A. et B. Ils notaient que la discordance entre les deux méthodes est exceptionnelle si l'on ne tient compte que des agglutinations au delà de 1 p. 50 pour le bacille A, et de 1 p. 100 pour le B; et ils considéraient que le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes garde, chez les non vaccinés, une grande valeur dans ces conditions. Chez les vaccinés contre le bacille d'Eberth, la méthode, à leurs yeux, perd de sa valeur. « Il en sera de même ajoutaient-ils, pour le séro-diagnostic des infections paratyphiques, chez les sujets vaccinés avec les vaccins mixtes ».

Une opinion nettement défavorable allait être émise, peu de temps après, par Grenet et Fortineau (53 observations dont 38 chez des vaccinés contre le bacille typhique). « On ne peut, écrivaient-ils, accorder aucune valeur au séro-diagnostic chez les sujets antérieurement vaccinés; pratiqué à différentes époques de la maladie, il peut donner des résultats contradictoires... Chez les non vaccinés les résultats paraissent un peu moins inexacts, mais on ne saurait encore leur accorder grande confiance »; discutant ces conclusions à la Société Médicale des Hôpitaux, Netter, au contraire, faisait état de ses nombreuses observations antérieures, en collaboration avec Ribadeau-Dumas, et des résultats obtenus au cours même de la guerre au laboratoire de Wimereux par Dreyer (de Cambridge) pour accorder sa

confiance au séro-diagnostic, à la condition de pratiquer des examens répétés.

On voit qu'à la fin de l'année 1915, les opinions les plus diverses avaient été émises sur la valeur du séro-diagnostic, depuis les auteurs, qui comme Etienne ou Dreyer, lui accordaient toute leur confiance, et même plus de confiance qu'à la culture du sang, de la bile, des selles, ou des urines, jusqu'à ceux qui lui contestaient toute signification chez les vaccinés, et une valeur des plus restreintes chez les non vaccinés. Si, dans le cours de l'année suivante, cette question devait susciter encore des opinions contradictoires, des travaux de plus en plus nombreux allaient conclure à la valeur du séro-diagnostic des infections typho-paratyphiques, même chez les vaccinés à l'égard du bacille typhique, pourvu que l'on précise certains détails de technique.

Le premier en date est dû à Salomon : répondant aux préoccupations médicales du moment, il rechercha si la séro-réaction conservait sa valeur chez les individus soumis aux inoculations de vaccin antityphique, et ses conclusions furent favorables à la méthode, à la condition disait-il, de ne prendre en considération que des agglutinations nettes, fortes et se produisant à taux très élevés... en pratique, dans l'état de la vaccination, de ne considérer comme valables des agglutinations pour les paratyphiques A et B, que si elles se produisent au minimum de 1 p. 200, et de n'accorder de crédit aux agglutinations pour le bacille d'Eberth que si elles se montrent encore intenses et nettes à des taux atteignant ou dépassant 1 p. 500.

Dans le numéro de janvier-février 1916 des *Annales de médecine* paraissaient en même temps trois importants mémoires de Marcel Labbé, de Léon Bernard et de Rist : Léon Bernard confirmait à nouveau ses réserves anciennes; Marcel Labbé insistait sur l'utilité de la séro-réaction, qui permet de ne pas laisser échapper les cas nombreux où l'hémoculture reste muette, et par suite, d'éviter une cause d'erreur importante. Sur les 104 cas de sa statistique, il n'observait que 4 fois un désaccord entre les résultats de l'hémoculture et ceux du séro-diagnostic; encore faisait-il remarquer que le taux recherché dans ces 4 cas était très faible (1 p. 50). Il concluait que pas une seule de ses observations ne pouvait fournir d'objection sérieuse à l'emploi du séro-diagnostic chez les vaccinés, à la condition que cette méthode ne soit utilisée que pour le diagnostic des infections paratyphiques, que l'agglutination soit recherchée à un taux suffisant, au moins 1 p. 150 pour les paratyphiques, et qu'en cas de doute on mesure le taux comparé du pouvoir agglutinant pour les divers microbes. La méthode de Widal conservait donc à ses yeux sa valeur pour le diagnostic des infections paratyphiques même chez les vaccinés contre le bacille d'Eberth. En revanche, chez ces derniers, il préférait ne pas tenir compte de la séro-agglutination du bacille typhique, et il prévoyait l'obligation où l'on serait de n'en pas tenir compte pour le diagnostic des infections paratyphiques, du jour où les troupes seraient soumises à la vaccination antiparatyphique.

Enfin dans un mémoire extrêmement précis et docu-

menté, Rist se ralliait entièrement aux conclusions de Léon Bernard et Paraf. Sur plus de 200 observations, cet auteur n'observait que dans moins de 23 p. 100 des cas un séro-diagnostic confirmant les résultats de l'hémoculture, alors que dans plus de 5 p. 100 des cas, la séro-réaction les contredisait formellement. En conséquence, il déclarait impossible de fonder sur la séro-réaction la discrimination des trois infections constituant le groupe typhoïde, chez les non vaccinés, et ne reconnaissait au séro-diagnostic aucune valeur chez les vaccinés, ne fût-ce que par une seule injection. En pareil cas, disait-il, le séro-diagnostic a plus de chances de mener à l'erreur qu'à la vérité.

Nous avions entrepris nous-même, dès le mois d'août 1915, l'étude de cette question : l'exposé des publications qui précédent montre à quel point les opinions restaient contradictoires, et combien le doute pouvait persister. Nous constations cependant chaque jour que le séro-diagnostic restait, sauf de rares exceptions, en complet accord avec l'hémoculture, que ses résultats conservaient par conséquent toute leur valeur, et que même dans certains cas, ils pouvaient donner des renseignements plus complets que l'examen batériologique du sang.

Nous publiions en mars 1915, en collaboration avec R.-J. Weissenbach, une observation d'infection mixte, non établie par l'hémoculture, qui n'était positive que pour un seul germe, soupçonnée grâce aux résultats de la séro-réaction complétée par l'épreuve de la saturation des agglutinines, et démontrée par l'isolement dans les

selles des deux germes spécifiques. Cette observation pouvait être rapprochée de faits d'agglutination paradoxale, publiés au même moment par Sacquépée, mais observés par lui avant la guerre actuelle; dans ces observations le séro-diagnostic et l'épreuve de la saturation avaient pu faire soupçonner chez des typhiques la préexistence d'une infection paratyphoïde que l'hémoculture était impuissante à déceler et, qu'était venue confirmer l'enquête épidémiologique. Nous-mêmes mettions en évidence dans notre mémoire la concordance que nous observions constamment entre les résultats de la séro-réaction et ceux de l'hémoculture; nous insistions aussi sur la nécessité qu'il y a à observer une technique précise (recherche systématique du taux limite du pouvoir agglutinant, utilisation de souches microbiennes d'aptitude agglutinative connue et fixe, recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines dans les cas d'ailleurs peu nombreux où le pouvoir agglutinant du sérum existe à un taux élevé et voisin pour deux ou plusieurs germes du groupe typhoparatyphique), et nous pouvions conclure que l'étude des propriétés agglutinantes du sérum, bien loin d'avoir perdu de sa valeur, garde un intérêt pratique de premier ordre, grâce à la persistance des agglutinines, beaucoup plus longue que la phase septicémique, grâce aussi à ce caractère propre aux modifications humorales, d'être plus général que la présence du germe qui les a provoquées, puisque là où l'hémoculture n'avait décelé qu'un seul germe, nous avions eu, par le séro-diagnostic, l'indication du rôle pathogène joué par deux germes

infectants, rôle démontré par d'autres épreuves. Nous affirmions enfin que la constatation d'anomalies comme l'existence d'un pouvoir agglutinant spécifique pour deux germes, loin de faire douter de la valeur de la méthode, doit au contraire engager le bactériologiste à faire une étude plus complète, en ayant recours, non seulement à l'ensemencement du sang, mais aussi à tous les autres procédés d'investigation.

A peu près en même temps que notre travail, paraissaient successivement une étude de Rimbaud, de tendance favorable au séro-diagnostic, mais dans laquelle cet auteur insistait sur l'insuffisance très fréquente de la méthode, étant donné le grand nombre d'agglutinations négatives, surtout dans les cas de paratyphoïdes A ; la thèse de Jouffroy, portant sur plus de 2.000 observations et défavorable à l'emploi du séro-diagnostic chez les vaccinés; une monographie de Carles, dans laquelle étudiant la valeur du séro-diagnostic, il adoptait les conclusions de Bernard et Paraf, et de Rist; enfin un peu plus tard, en juin 1916, les résultats des observations de Nobécourt et Peyre : ils écrivaient que chez leurs malades vaccinés contre la fièvre typhoïde, une agglutination T, même élevée, ne permettait pas de conclure; qu'une agglutination de A ou de B à 1 p. 100 au moins permettait d'admettre légitimement l'existence d'une affection due au germe agglutiné, mais que chez les sujets vaccinés contre les trois germes, leur agglutination ne permettait aucune conclusion, à moins que des examens répétés à plusieurs jours d'intervalle, pendant la fièvre et pendant la convalescence, n'aient montré une

augmentation notable du pouvoir agglutinatif d'un sérum pour un germe déterminé ; encore y aurait-il pour eux des exceptions à cette règle.

P. Courmont, Chattot et Pierret, dont nous avons cité plus haut les premières recherches parues en décembre 1915, les avaient entre temps complétées, et en juin 1916, ils publiaient un important mémoire basé sur l'étude de 237 cas, dont 109 avec résultats positifs à la fois pour le séro-diagnostic et pour l'hémoculture.

C'est à l'aide d'une technique des plus rigoureuses, dont ils ont le soin de donner l'indication détaillée, qu'ils ont fait cette étude extrêmement précise du séro-diagnostic des infections paratyphiques. Leurs conclusions sont favorables à l'emploi du séro-diagnostic, sauf cependant certaines réserves chez les sujets vaccinés contre le bacille typhique.

Le séro-diagnostic des paratyphoïdes par l'agglutination comparée des bacilles A et B garde, écrivent-ils, toute sa valeur chez les non vaccinés contre ce bacille (même s'ils sont vaccinés contre le bacille d'Eberth) à condition d'observer les règles techniques et pratiques dont ils donnent le détail. En revanche, la séro-agglu-
« tination du bacille d'Eberth chez les vaccinés n'a
« pas grande valeur diagnostique ; cependant une séro-
« réaction E constamment négative chez un vacciné est
« à elle seule une présomption sérieuse contre le dia-
« gnostic de fièvre typhoïde à Eberth. Les résultats du
« séro-diagnostic... ont été presque toujours concor-
« dants avec ceux de l'hémoculture. Les chances d'er-
« reur, dues à une prédominance paradoxale de l'agglu-

« tination du bacille non infectant « ont été extrême-
« ment minimes : (3 cas seulement sur 109, soit 2,8 p. 100),
« et encore dans deux de ces cas l'évolution ultérieure
« des agglutinations vint rectifier l'erreur possible ».

De cette opinion, on peut rapprocher celle de Chantemesse et Grimberg, celle de Grimberg dans sa thèse, enfin les conclusions de Cade et Vaucher, dont le mémoire, qui porte sur 160 cas avec hémocultures positives, est favorable au séro-diagnostic, même chez des sujets vaccinés, à la condition que l'on observe certaines règles, et que l'on sache en interpréter les résultats : en pratique, Cade et Vaucher ne tiennent compte que des taux élevés égaux ou supérieurs à 1 p. 400, 1 p. 500 pour le typhique ; 1 p. 200 pour les paratyphiques A et B. Ils constatent que, dans ces conditions, le séro-diagnostic permet dans 90 p. 100 des cas de poser, en l'absence de l'hémoculture, le diagnostic de fièvre typhoïde ou paratyphoïde... Dans 75 p. 100 des cas ses résultats coïncident avec ceux de l'hémoculture, mais dans 15 p. 100 des cas, par suite de la puissance des coagglutinines, ils restent ininterprétables.

De l'étude de Cade et Vaucher, on peut rapprocher un mémoire plus récent de Coyon et Lemierre : ces auteurs considèrent que le séro-diagnostic, tel qu'ils l'ont pratiqué (séro-diagnostic microscopique avec mensuration du taux agglutinatif), conserve sa valeur pratique malgré l'introduction de la vaccination antityphoïdique. Ils exigent seulement pour le reconnaître valable chez les typhiques vaccinés une agglutination dépassant largement 1 p. 200, et l'absence de coaggluti-

nines élevées A et B. Ils conseillent en cas de doute de répéter les épreuves.

Ainsi à ce moment un certain nombre d'auteurs aboutissaient comme nous l'avions fait nous-mêmes dans notre premier travail avec Weissenbach à des conclusions nettement opposées à celles de Léon Bernard et J. Paraf, de Rist, et de ceux qui comme eux ne reconnaissaient au séro-diagnostic, en particulier chez les individus vaccinés contre le bacille typhique, qu'une valeur des plus restreinte; l'accord était pourtant loin d'être fait, et le volume de Vincent et Muratet sur la fièvre typhoïde et les paratyphoïdes (1916), en donne la preuve; ces auteurs se rallient entièrement aux conclusions de Léon Bernard et Paraf : à leurs yeux le séro-diagnostic n'a de valeur que pour permettre de reconnaître l'existence d'une infection du groupe typho-paratyphique sans pouvoir en fixer la variété, et ceci seulement chez les malades non vaccinés et n'ayant pas eu préalablement de maladie typhique.

Dans le mémoire qu'avec R. J. Weissenbach nous avons publié le 28 juillet 1916 à la Société Médicale des hôpitaux, nous avons fait connaître les résultats de recherches poursuivies depuis un an environ : notre travail, basé sur l'étude de 226 cas authentifiés à la fois par l'hémoculture et par le séro-diagnostic nous permettait de confirmer les conclusions de notre premier mémoire, et d'apporter quelques précisions nouvelles : « Si l'on se met, écrivions-nous, par l'emploi d'une technique précise (dont nous donnions les principaux détails), à l'abri de causes d'erreurs diverses, et si l'on

observe certaines règles : recherches et comparaison, dans tous les cas, des taux limites du pouvoir agglutinant pour chacun des trois germes, recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines dans les cas d'agglutinations multiples de taux voisins dans les rapports minimums de 1 à 5, valeur différente accordée à la constatation du taux limite suivant le germe en cause, le stade de la maladie et la vaccination, le séro-diagnostic de Widal reste, lorsqu'il est positif, le moyen le plus fidèle et le plus sensible pour distinguer, non seulement le groupe des infections typhoparatyphiques des autres infections à allure typhoïde, mais aussi ces infections typhoparatyphiques entre elles, même chez les sujets vaccinés contre le bacille typhique. De plus, il permet de soupçonner l'existence d'infections mixtes, et celle d'infections successives chez un même sujet.

Depuis la publication de ce travail, Nobécourt et Peyre ont fait connaître les résultats que leur avait donné le séro-diagnostic chez 94 malades atteints d'infections typho-paratyphiques. De l'analyse très précise à laquelle ils ont eu recours, ils concluent que le séro-diagnostic, valable chez les non vaccinés, devient d'interprétation toujours difficile chez les vaccinés contre le bacille typhique : chez de pareils sujets ce n'est, disent-ils, que si l'on constate à l'aide d'examens répétés l'augmentation progressive du pouvoir agglutinatif du sérum, et lorsque l'agglutinine typhique existe seule, que l'on peut légitimement porter le diagnostic d'infection à bacille typhique; et ce n'est que si l'agglutination des paratyphiques A ou B atteint au moins 1 p. 100, que sa

signification devient valable. Quant aux agglutinations observées chez des individus vaccinés à la fois contre T et contre A et B, elles n'ont pas de valeur, à moins que des examens répétés à plusieurs jours d'intervalle, pendant la fièvre et pendant la convalescence, établissent que le pouvoir agglutinatif pour un germe a notablement augmenté, cette augmentation constituant une démonstration de l'action pathogène du germe correspondant.

Pierre-Paul Lévy a constaté lui aussi, pour 194 cas observés chez des sujets vaccinés ou non, que chez les non vaccinés, le séro-diagnostic conserve toute sa valeur, que chez les vaccinés contre le bacille typhique toute interprétation de la valeur d'une agglutinine typhique est impossible avant un délai de trois ou quatre mois, et qu'à partir de ce moment l'agglutination du bacille typhique doit atteindre 1 p. 300 au moins, en l'absence de coagglutination importante A ou B, pour être significative. Chez les vaccinés typhiques, une agglutination atteignant 1 p. 50 pour le paratyphique A et 1 p. 200 pour le paratyphique B est presque toujours valable si des coagglutinations élevées n'existent pas en même temps. Il remarque de plus que l'agglutination est souvent retardée pour la paratyphoïde A, et que l'absence persistante de séro-agglutination du paratyphique A ne permet pas d'écarter le diagnostic de fièvre paratyphoïde A, mais qu'en revanche chez un malade d'aspect typhique, l'absence persistante des trois séro-agglutinations doit être une présomption en faveur de la fièvre paratyphoïde A. Enfin P.-P. Lévy

ans cet article, et dans un mémoire publié avec Pasteur Vallery-Radot insistait sur certains points de technique dont nous donnerons plus loin le compte rendu.

En dernier lieu une analyse critique de la valeur du séro-diagnostic a été faite récemment par Rathery, Ambard, Vansteenberghe et Michel, dans le volume qu'ils ont consacré à l'étude des fièvres paratyphoïdes B. Ces auteurs apportent un total de plus 15.000 séro-diagnostics et considèrent que cette épreuve, sans avoir une valeur absolue, peut fournir des renseignements utiles et mérite d'être conservée. Ils insistent seulement sur la rareté des agglutinations positives (S-D. microscopique à 1 p. 50 en 1 heure), principalement dans les cas récents, sur la variabilité de l'aptitude agglutinative des souches diverses de paratyphique B, et sur l'intérêt que présente la recherche des séro-réactions répétées, faites avec diverses souches microbiennes. Chez les vaccinés, l'appréciation des résultats leur apparait comme très difficile, mais ils conseillent de tenir compte des modifications du pouvoir agglutinant au cours de l'évolution morbide, et de répéter l'épreuve avec des souches différentes.

L'analyse rapide des publications que nous avons passées en revue montre combien encore, à l'heure actuelle, les opinions restent partagées. Assurément, chez les non-vaccinés, la valeur du séro-diagnostic paraît actuellement reconnue par la majorité des auteurs; mais, même alors, les régles proposées pour l'interprétation des résultats sont des plus variables. Lorsqu'on envisage le cas des individus vaccinés contre

la fièvre typhoïde, les opinions sont presque toujours extrêmement réservées; le criterium proposé par ceux même qui reconnaissent une certaine valeur à la séro-réaction varie presque avec chacun d'eux : les uns se fient à l'élévation des taux limite au-dessus d'un minimum déterminé, d'autres attachent surtout une valeur diagnostique à l'augmentation progressive des taux au cours d'examens fréquents et répétés, ou bien recommandent la recherche du pouvoir agglutinatif vis-à-vis de nombreuses souches différentes; d'autres enfin attribuent plus d'importance à la valeur des rapports observés entre les chiffres des taux.

Enfin à l'exception du dernier mémoire de Nobécourt et Peyre, qui est d'ailleurs défavorable à l'emploi du séro-diagnostic chez les sujets soumis à la vaccination triple, tous les travaux que nous venons d'énumérer concernent des malades vaccinés seulement contre le bacille typhique. Aucune étude d'ensemble n'a été encore publiée à notre connaissance sur la valeur de la séro-réaction chez les sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique, les cas d'infections typhiques et paratyphiques étant, on le conçoit, devenus exceptionnels depuis l'époque où s'est généralisé l'emploi de la vaccination triple.

Dans notre mémoire de juillet 1916, nous faisions déjà remarquer que même chez les vaccinés contre T, A et B, le séro-diagnostic pouvait être utilisé avec fruit, mais nos observations étaient encore en petit nombre. Depuis cette époque, nous nous sommes efforcé de réunir de préférence de nouvelles observations chez des

sujets vaccinés contre les trois germes : il est évident en effet que l'étude de la valeur du séro-diagnostic chez les vaccinés contre le bacille typhique seul a perdu désormais une grande partie de son intérêt, car la vaccination triple d'emblée, moyen de protection indispensable contre les infections typho-paratyphiques, comme à différentes reprises l'a écrit le professeur Widal, seul ou avec J. Courmont, est déjà actuellement devenue la règle; aussi, à l'avenir, et sauf exception, n'aura-t-on plus à discuter la valeur du séro-diagnostic que chez des sujets non vaccinés, ou chez des vaccinés contre les bacilles typhique et paratyphiques, mais exceptionnellement chez des sujets vaccinés contre le bacille typhique seul.

Les faits ont prouvé amplement l'exactitude des prévisions de M. Widal : nous avons assisté, à mesure que se généralisait la vaccination triple, à la décroissance progressive du nombre des infections paratyphiques. Aussi, malgré nos efforts pour réunir le plus grand nombre possible d'observations d'infections typho-paratyphiques chez des sujets vaccinés contre T. A. et B., n'avons-nous pu, en une année environ, en rassembler que 58 cas, confirmés par les résultats de l'hémoculture, alors que nous observions encore un nombre relativement élevé d'infections paratyphiques chez des individus vaccinés seulement contre le bacille typhique. Ce chiffre cependant suffisant pour nous permettre de préciser la valeur du séro-diagnostic dans ces conditions nouvelles de vaccination, prouve par sa faiblesse que les interventions de M. Widal en

faveur de l'usage exclusif dans l'Armée de la vaccination triple d'emblée reposaient sur une juste appréciation des faits.

Dans ce travail, nous exposerons l'ensemble de nos recherches sur le séro-diagnostic des infections typho-paratyphiques chez les vaccinés et les non vaccinés. A cette occasion nous ferons la critique des faits publiés par d'autres sur la question, et nous chercherons quelles conclusions on peut tirer de l'ensemble de ces documents.

TECHNIQUE

Lorsqu'on passe en revue ceux de ces travaux pour lesquels la technique est indiquée avec précision, on est frappé par ce fait que les conditions opératoires dans lesquelles se sont placés les divers auteurs sont trop variables pour ne pas expliquer, au moins en partie, les divergences d'opinion constatées : choix du procédé employé, nature du milieu de culture, concentration des émulsions microbiennes, manière de faire la dilution, durée de la réaction, etc..., tout est variable et rend difficilement comparables les résultats sur lesquels on discute.

On remarque de plus que, dans bien des cas, les recherches ont été incomplètes sur certains points : ainsi l'agglutinabilité des souches microbiennes n'a que rarement été vérifiée ; la recherche systématique et pour les trois germes, du taux limite n'a pas toujours été faite ; enfin on a habituellement négligé, lorsque le séro-diagnostic étant négatif, l'hémoculture permettait, au cours d'un état ressemblant cliniquement à la fièvre typhoïde, d'isoler un germe qu'au premier abord on pouvait prendre pour un paratyphique B, de rechercher si le sérum, dépourvu de propriétés agglutinantes vis-à-vis

du paratyphique B, n'était pas agglutinant pour les microbes du groupe des Salmonelloses, et en particulier pour le bacille de Gaertner qui peut, rarement il est vrai, être la cause d'états cliniques ayant toutes les apparences des infections typhiques ou paratyphiques.

Or, si le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde tel que l'a réglé dans tous ses détails M. Widal, est une méthode de laboratoire remarquablement simple, la précision parfaite qu'on a toujours été en droit d'en exiger nécessite, à l'heure actuelle plus que jamais, l'emploi d'une technique rigoureuse à chacun de ses temps.

Il nous paraît donc utile d'exposer dans tous ses détails la technique que nous avons suivie dans ce travail : aussi bien cet exposé est-il indispensable à connaître par qui voudrait apprécier la valeur de nos chiffres, et faire la critique de nos conclusions.

Choix du procédé.

Nous avions le choix entre le procédé macroscopique et le procédé microscopique, tous deux indiqués par M. Widal dès ses premiers travaux sur l'agglutination.

Des raisons de circonstance nous ont, dès le début de ces recherches, fait essayer d'abord le procédé macroscopique : le travail que nous entreprenions nécessitait un très grand nombre d'expériences; d'autre part, les obligations de notre service nous chargeaient d'occupations multiples et ne laissaient à notre disposition qu'un temps limité : l'examen microscopique journalier de

80 ou 100 lames eût été beaucoup plus long et plus délicat que la lecture à l'œil nu d'un même nombre de tubes de dilutions, dans lesquels il nous était possible de constater l'existence d'agglutinations d'un seul coup d'œil et sans hésitation. Malgré tout, nous nous réservions de recourir au procédé microscopique dans le cas où nous aurions constaté que les résultats du séro-diagnostic macroscopique ne concordaient pas avec ceux de l'hémoculture, cette concordance étant à nos yeux le seul critérium nous permettant d'apprécier la valeur de la méthode.

En fait, et dès le début, l'expérience nous a montré que dans les conditions d'expérience qui étaient les nôtres, cette concordance existait constamment; nous pouvons par conséquent affirmer que le procédé macroscopique est bon; nous nous gardons du reste de comparer entre eux les deux procédés macroscopique et microscopique; nous rappelons seulement que les chiffres obtenus par le procédé macroscopique sont toujours moins élevés que ceux que l'on obtient par l'autre procédé, et qu'il y a lieu de tenir compte de cette différence dans les comparaisons que l'on pourrait vouloir faire entre nos résultats et ceux des auteurs qui ont utilisé le procédé microscopique.

Choix des souches microbiennes. Aptitude agglutinative.

L'identification rigoureuse des souches microbiennes par la vérification de leurs caractères bactériologiques

(cultures propriétés biologiques, etc...) est à coup sur indispensable et nous avons avant tout procédé à cette vérification. Mais ce premier contrôle n'est pas suffisant : il doit être complété par la vérification de l'aptitude agglutinative des échantillons microbiens destinés au séro-diagnostic. Nous ne saurions trop insister sur ce point, car l'agglutinabilité des microbes typho-paratyphiques étant variable, le fait d'utiliser une émulsion non agglutinable, ou peu agglutinable, suffit à fausser complètement les résultats comme nous en avons fait l'expérience.

On sait en effet depuis longtemps déjà qu'il existe des races de bacille typhique faiblement agglutinables, ou même non agglutinables. Rodet a signalé le fait en 1900; Sacquépée en 1901 observait que certaines souches de bacille typhique, isolées des selles, de la rate de sujets morts de fièvre typhoïde, ou des eaux, étaient faiblement ou pas agglutinables; l'agglutinabilité réapparaissait à la suite de repiquages succesifs ou d'un vieillissement de plusieurs mois. Ultérieurement, Chantemesse, Remy, Cambier, Emery, Courmont, Bancel, ont fait des constatations analogues. L'étude des modifications de l'aptitude agglutinative du bacille typhique a donné lieu également à des recherches de Nicolle et Trenel, de Mueller, de Kirstein, qui ont essayé de créer des races inagglutinables. Engling et Grassberger ont vu réapparaitre l'aptitude agglutinative par cultures sur gélose à 22°. D'autres exemples de bacilles typhiques non agglutinables, ou hypoagglutinables ont été publiés par Courmont et Rochaix et par Froment et Rochaix.

En ce qui concerne les bacilles paratyphiques, des études critiques faites par Rieux et Sacquépée, Porcile, Kutscher et Meinicke (1) paraissent démontrer que certaines recherches de Conradi, Drigalski et Jürgens, de Grünberg et Rolly, ont été faites à l'aide d'un bacille paratyphique relativement peu agglutinable. Sacquépée et Chevrel ont constaté de plus que diverses souches de paratyphique B réagissaient inégalement à l'action des parasérums B.

Dès le début de nos recherches nous avons tenu compte du facteur agglutinabilité, dont les variations pouvaient constituer une cause d'erreur que nous signalions dans notre mémoire de juillet 1916. Enfin récemment P.-P. Levy et Pasteur Vallery-Radot ont fait de l'aptitude agglutinative des bacilles typho-paratyphiques l'objet d'une étude approfondie; ils ont trouvé sur 279 souches isolées du sang, 12 bacilles peu ou pas agglutinables (10 bacilles typhiques et 2 bacilles paratyphique, A). Ils ont constaté, eux aussi, que les réensemencement sur gélose ou sur bouillon permettent d'augmenter l'aptitude agglutinative, qui dès le 4e ou le 5e repiquage atteint un taux élevé, passant par exemple de 1/50 au 2e repiquage à 1/3.000 au 5e et à 1/18.000 au 14e; le vieillissement a la même action, sauf si les microbes sont conservés en présence du sang du malade. Ils concluent à la nécessité d'utiliser pour le séro-diagnostic des souches suffisamment agglutinables et stabilisées.

Personnellement, nous avons plusieurs fois observé

(1) Sacquépée et Chevrel. *Les bacilles paratyphiques.*

que des souches récemment isolées, en particulier des souches de bacilles T. ou B., pouvaient être extrêmement peu agglutinables par les sérums spécifiques expérimentaux correspondants : agglutination nulle, ou bien ne dépassant pas le taux de 1 p. 200, ou ne se produisant à ce taux que très lentement, en 6 à 12 heures à l'étuve à 37°, alors que nous obtenions habituellement pour nos autres échantillons, en 20 à 30 minutes et au taux de 1 p. 400 une agglutination massive. De plus, il était fréquent d'observer que ces agglutinations basses et tardives, n'étaient pas électives. Le bacille typhique isolé était agglutiné également par le sérum agglutinant le B et le bacille para B par le sérum agglutinant le T. En règle générale 5 à 6 repiquages sur gélose suffisaient pour faire réapparaître une aptitude agglutinative élevée et élective, condition nécessaire pour une identification rigoureuse. En ce qui concerne le paratyphique A, les différences sont moins marquées; pourtant la recherche de l'agglutinabilité limite par un sérum spécifique expérimental, et surtout par des sérums agglutinants provenant de malades, permet de mettre en évidence de grandes variations de l'aptitude agglutinative, comme le montrent les exemples suivants pris sur 12 souches isolées récemment du sang et dont l'agglutinabilité à été cherchée, après un seul repiquage, à l'aide d'émulsions de densité microbienne constante, après 4 heures d'étuve à 37°.

1° Agglutinations de diverses souches de bacille paratyphique A par un même sérum agglutinant spécifique expérimental.

Bru...	taux limite	1 p. 1.000
Bri...	»	1 p. 5.000
Puc...	»	1 p. 6.000
Gui...	»	1 p. 8.000
Thi...	»	1 p. 9.000
Sig...	»	1 p. 9.000
Jah...	»	1 p. 9.000
Cha...	»	1 p. 9.500
Ver...	»	1 p. 10.000
Rou...	»	1 p. 10.000
Bri...	»	1 p. 10.000
Fou...	»	1 p. 10.000

2° Agglutination par diverses souches de paratyphique A, des sérums agglutinants provenant de deux malades atteints de fièvre paratyphoïde A.

		Sérum S.	Sérum M.
Para A (Widal)	taux limites	1 p. 300	1 p. 1.000
« (Pasteur)	« «	1 p. 150	1 p. 600
« (Ver)	« moins de	1 p. 30	moins de 1 p. 30
« (Gui)	« «	1 p. 50	1 p. 250
« (Puc)	« «	1 p. 50	1 p. 1.000
« (Thi)	« «	1 p. 150	1 p. 1.000
« (Cha)	« «	1 p. 150	1 p. 1.000

On voit que l'aptitude agglutinative des diverses souches de para A a varié de 1 p. 1.000 à 1 p. 10.000 à l'égard des sérums expérimentaux, et de moins de 1 p. 30 à 1 p. 1000 à l'égard de sérums de malades. Ces chiffres sont d'autant plus démonstratifs qu'ils se rapportent à des échantillons recueillis au hasard des hémocultures.

Le séro-diagnostic des infections typho-paratyphiques entre elles étant fondé sur la comparaison des

agglutinines typhique et paratyphiques, il est évident qu'il faut n'utiliser que des souches microbiennes dont l'aptitude agglutinative est à peu près la même pour les bacilles typhique, paratyphique A et paratyphique B et ne pas se servir de germes faiblement agglutinables. Courmont Chattot et Pierret dans leur important mémoire; Rathery et ses collaborateurs ont également insisté sur ce point; en revanche la plupart des autres travaux récents, ne font aucunement allusion à ce détail de technique.

Nous remarquons en particulier que les taux d'agglutination publiés par Léon Bernard et Paraf à l'appui de leurs recherches ont toujours été relativement peu élevés. Bien que ces auteurs utilisent le procédé microscopique, ils observent le plus souvent des agglutinations à 1 p. 40, 1 p. 60, 1 p. 100; parfois 1 p. 180, exceptionnellement 1 p. 200, mais jamais au delà, bien qu'ils aient suivi plus de 500 typhiques et fait un nombre considérable de séro-réactions, non pas seulement dans les premiers jours de la maladie. Le peu d'élévation des taux d'agglutination observés par Bernard et Paraf est à retenir; on peut se demander si certaines des souches microbiennes employées par ces auteurs n'étaient pas insuffisamment agglutinables, ce qui donnerait l'explication des discordances si fréquentes qu'ils ont observées entre les résultats de l'hémoculture et ceux de la séroréaction. Rappelons à ce propos toute une série de faits publiés par Grünberg et Rolly : des sérums de typhiques authentifiés par l'hémoculture agglutinaient l'un ou l'autre des paratyphiques à un taux plus élevé que le

bacille typhique lui-même. Ultérieurement l'un de ces auteurs dut reconnaitre que le bacille typhique employé dans la circonstance était insuffisamment agglutinable.

Les souches que nous avons employées dans ce travail, et qui provenaient de l'Institut Pasteur, possédaient une *aptitude agglutinative élevée, fixe et élective* : nous avons également quelquefois utilisé une série d'échantillons T. A. B. provenant du laboratoire de M. Widal, et qui nous ont donné des chiffres sensiblement analogues aux premiers.

Faut-il de plus, comme l'ont proposé certains auteurs, chercher à exalter l'agglutinabilité des germes soit par l'emploi de cultures mixtes provenant de plusieurs races microbiennes (Hilgermann), soit par des passages successifs sur pomme de terre? (Sehrwald). Ces procédés nous paraissent inutiles : les résultats qu'on en obtient ne sont pas supérieurs à ceux que donne le procédé ordinaire (Jouffroy). D'ailleurs, l'emploi de souches hyper-agglutinables pourrait, croyons-nous, exposer à l'erreur; dès l'instant où l'on veut comparer les taux limites d'agglutination du bacille typhique, et des bacilles paratyphiques, ce qui importe surtout, c'est d'employer des échantillons microbiens dont les agglutinabilités respectives sont, sinon exactement égales, ce qui est impossible à vérifier, tout au moins voisines, et d'éviter surtout que, par défaut d'agglutinabilité, l'une ou l'autre des souches employées ne donne des taux d'agglutination forcément inférieurs à ceux des autres échantillons. L'utilisation d'un germe hyper-agglutinable, par rapport aux deux autres exposait évidemment à une erreur de même ordre.

Choix de l'émulsion.

L'expérience démontre que la précision des résultats de la séro-réaction, et sa sensibilité, dépendent, pour une part considérable, des qualités de l'émulsion, en particulier de la nature du liquide employé, et de la teneur en germes de ce liquide.

L'agglutinabilité des germes varie suivant le liquide dans lequel ils sont en suspension : Widal, en 1897, employait soit une culture en bouillon, âgée de 24 heures, soit une émulsion en eau physiologique. Nous avons eu recours à cette seconde manière de faire. L'émulsion que nous avons utilisée était faite dans de l'eau physiologique à 9 p. 1.000 et provenait d'une culture sur gélose ordinaire, après 24 heures de séjour à l'étuve à 37°.

L'agglutinabilité de cette émulsion en eau physiologique est un peu plus faible que celle d'une émulsion en bouillon, et surtout que celle d'une culture en bouillon ; aussi P.-P. Lévy et Pasteur Vallery-Radot ont-ils récemment recommandé, pour la séro-réaction, l'emploi de cultures en bouillon.

L'emploi, pour le séro-diagnostic, de cultures en bouillon ne présente pas d'avantage pratique réel, puisqu'on a toute latitude de choisir et d'utiliser, comme nous l'avons dit, des souches microbiennes convenablement agglutinables ; on a par contre tout intérêt à utiliser les cultures en bouillon quand on cherche à identifier, en l'agglutinant par un sérum spécifique expérimental, un germe récemment isolé de l'organisme, et qui peut être faiblement agglutinable. En revanche,

l'inégalité des ensemencements en bouillon, et la richess variable des cultures obtenues en 24 heures, ne permettent pas d'obtenir des émulsions microbiennes constamment identiques entre elles, condition indispensable à l'exactitude de la réaction, comme nous le verrons plus loin.

La concentration microbienne des émulsions en eau physiologique de cultures sur gélose utilisées habituellement pour le séro-diagnostic est forte : elles titrent, par centimètre cube, deux, trois milliards de bacilles, ou même davantage. Avec de telles concentrations, nous nous sommes rendu compte que la lecture des résultats est généralement difficile, que des séro-réactions positives de taux faible, ou même moyen, peuvent passer inaperçues, et que, dans tous les cas, les taux limite étaient plus faibles que ceux que l'on obtient lorsqu'on utilise des concentrations moindres. Les chiffres suivants le montrent.

Taux agglutinatifs maximums obtenus avec des émulsions de concentrations croissantes.

Nous avons été amené à choisir pour nos émulsions, comme nous l'avons dit dans notre mémoire de juillet 1916, en collaboration avec Weissenbach, à la Société Médicale des Hôpitaux, le taux de 350 millions de bacilles par centimètre cube, comme présentant le maximum d'avantages. Cette émulsion est à peine louche, et la présence des flocons caractérisants une agglutination positive est de constatation extrêmement facile. Les taux d'agglutination limite sont notablement

Sérum Fil... (n° 22408). Para B à l'hémoculture.
Agglutinine spécif. B. — Coagglutinine T.

TITRE DE L'EMULSION (germes par c. c.)	TAUX AGGLUTINATIFS MAXIMUMS Bacille typhique	Bacille paralyphique B
350 millions	1 p. 2.000	1 p. 6.000
450 millions	1 p. 1.000	1 p. 3.000
500 millions	1 p. 1.000	1. p. 3.000
700 millions	1 p. 1.000	1 p. 3.000
1 milliard	1 p. 1.000	1 p. 3.000
2 milliards	moins de 1 p. 800	moins de 1 p. 1.000

plus élevés que pour les émulsions faites au titre indiqué par Chantemesse et Rodriguez pour le séro-diagnostic macroscopique et mensuratif : (un milliard de bacilles par centimètre cube.

Chantemesse et Rodriguez les premiers ont montré les avantages qu'il y a à utiliser, pour le séro-diagnostic, des émulsions de concentration rigoureusement constante, si l'on veut obtenir, pour le même germe, des résultats comparables entre eux d'une épreuve à l'autre. L'emploi d'émulsions de titre constant est plus que jamais indispensable à l'heure actuelle, puisqu'il faut de plus comparer entre eux les taux limite d'agglutination pour les différents germes au cours d'une même épreuve. Faute de cette précaution, on serait exposé continuellement aux causes d'erreur provenant des variations de

densité microbienne. Nous avons vérifié la concentration des émulsions qui nous servaient à chaque séro-diagnostic par comparaison avec un étalon préparé à l'avance une fois pour toutes. Cet étalon est une émulsion en eau physiologique à 9 p. 1.000, d'une culture, âgée de 24 heures, de bacille typhique sur gélose. Elle est formolée, à raison de deux gouttes de formol du commerce par centimètre cube. Elle contient 350 millions de bacilles par centimètre cube. On peut constituer un excellent étalon d'émulsion en diluant dans une quantité convenable d'eau physiologique quelques centimètres cubes de vaccin triple chauffé antityphoparatyphique de l'Institut Pasteur; en ajoutant par exemple à 5 centimètres cubes de ce vaccin 10 centimètres cubes d'eau physiologique, si le vaccin titre 1 milliard de microbes par centimètre cube (1). Cet étalon se conserve en tubes scellés sans modification pendant cinq ou six mois.

Pour obtenir l'émulsion microbienne de densité convenable qui servira au séro-diagnostic, on dilue progressivement une émulsion plus concentrée dans un tube à essai de même calibre que celui qui renferme l'émulsion type, et l'on compare leurs opacités en observant, à travers les deux tubes, un papier imprimé

(1) D'autres procédés ont été utilisés par divers auteurs : Sacquépée propose le précipité formé par l'action de nitrate d'argent sur une solution de chlorure de sodium à 0,1 par litre; Nicolle utilise une solution de bichromate de potasse à 1/1.000 dont, pour obtenir le trouble voulu, il ajoute 5 gouttes à 100 centimètres cubes d'une solution d'acétate neutre de plomb à 1/1.000. Jouffroy emploie 20 grammes d'eau distillée glycérinée à 1/10 à laquelle il ajoute en délayant au mortier 2 grammes d'amidon de riz très fin.

en petits caractères; on obtient ainsi un degré de précision très suffisant, et très supérieur à celui que donne l'examen des transparences à la lumière.

Enfin, nos émulsions sont formolées à raison de 1/10 de c. c. de formol du commerce par 15 c. c. d'émulsion. Le formolage permet d'utiliser plusieurs jours de suite une même émulsion sans qu'elle ne subisse de modification, mais il a surtout l'avantage d'empêcher la bactériolyse, si fréquente surtout pour le paratyphique A, lorsqu'on utilise des émulsions aussi peu concentrées que les nôtres, et qui pourrait rendre la lecture des résultats difficile, ou même impossible.

Sérum.

Le sang a été prélevé le plus souvent par ponction veineuse aseptique, au moment même où l'on pratiquait l'hémoculture, et recueilli en tubes stériles conservés à la glacière.

Pour éviter une cause d'erreur provenant de l'abaissement du taux limite du pouvoir agglutinant sous l'influence du vieillissement, et surtout pour pouvoir obtenir des résultats comparables aux différents examens, il est préférable d'utiliser un sérum récemment prélevé, ou de toujours faire la séro-réaction avec des sérums de même âge. Nous avons constamment observé cette règle au cours de nos recherches. Par quelques examens comparatifs, nous avons constaté en effet que, peu marqué pour des chiffres oscillants entre le 1/30 et le 1/500, et pour des périodes de vieillissement qui ne dépassaient pas quinze jours, l'abaissement du taux limite pouvait

devenir assez sensible pour des chiffres supérieurs à 1 p. 500, ou pour des délais supérieurs à deux semaines : ainsi dans un cas le taux limite passait en quatre mois de 1/15.000 à 1/8.000.

Technique proprement dite.

Le mélange du sérum à éprouver et de l'émulsion de chacun des trois germes T. A. B. (et au besoin du bacille de Gaertner et, le cas échéant du microbe du malade à titre d'indication), est faite en proportions convenables dans des tubes du type des tubes à hémolyse de 10 centimètres de haut et 10 millimètres de diamètre, à l'aide de pipettes jumelles, suivant la technique habituelle du séro-diagnostic. Nous portons l'étuve à 37°, et nous notons les résultats au bout de quatre heures.

Cette durée nous a paru convenir le mieux après de nombreux essais compararatifs. Le plus souvent, l'agglutinine spécifique se manifeste dès la fin de la première heure, et déjà au bout de deux heures son taux est supérieur à celui des coagglutinines qui peuvent exister. Après quatre heures le taux de l'agglutinine spécifique peut rester stationnaire, ou s'élever encore, mais généralement très peu, jusque vers la 12e et la 18e heure, pour rester ensuite habituellement stationnaire. L'apparition des coagglutinines est le plus souvent un peu plus tardive que celle de l'agglutinine spécifique. La courbe suivante prise comme exemple entre beaucoup d'autres montre un type fréquent d'agglutination : on y voit que le taux de l'agglutinine spécifique

(agglutinine A) atteint 1/100 en deux heures, alors que la coagglutinine T est à 1/30 et que la coagglutinine B

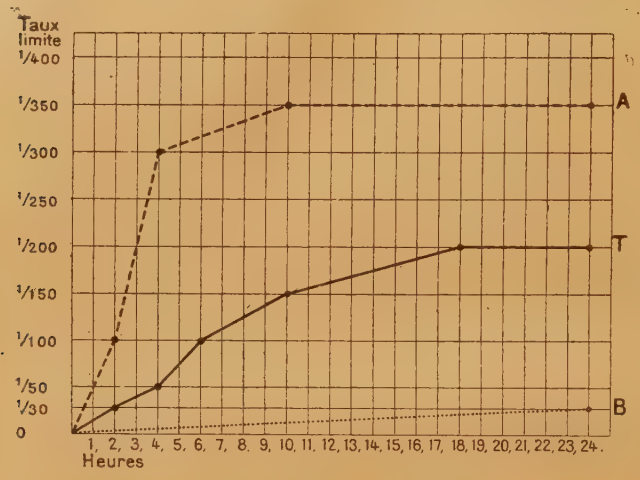

Fig. 1

Mau... (Hémoculture : bacille para A. 21e jour de la maladie).

ne se manifeste pas encore. Jusqu'à la quatrième heure, le taux de l'agglutinine spécifique A s'accroît rapidement ; elle atteint à ce moment 1/300 ; 1/350 en dix heures ; 1/400 en dix-huit heures, puis reste stationnaire. Le taux de la coagglutinine T monte lentement et régulièrement jusque vers la 18e heure, et se maintient ensuite à 1/250 ; celui de la coagglutinine B n'atteint 1/30 qu'à la 18e heure et ne dépasse pas ce chiffre. Cette courbe montre que dès la deuxième heure l'agglutinine prédominante est bien l'agglutinine spécifique A, mais que c'est à la quatrième heure que l'écart entre les taux limite des diverses agglutinines est le plus grand : cet écart pour les agglutinations A et T est

de 100 à 30, (soit de 3,3 à 1) en deux heures, de 300 à 50 (soit de 6 à 1) en quatre heures de 350 à 100 (soit de 3,5 à 1) en dix heures, et de 1,6 à 1 à partir de dix-huit heures. Il y a donc intérêt, pour cette raison déjà, à choisir le délai de quatre heures, et c'est la conclusion à laquelle on aboutit presque toujours par l'examen des courbes semblables.

De plus, il arrive quelquefois que, si l'on pratique un examen avant la quatrième heure, par exemple après deux heures seulement, l'agglutinine qui domine n'est pas l'agglutinine spécifique, alors qu'en quatre heures

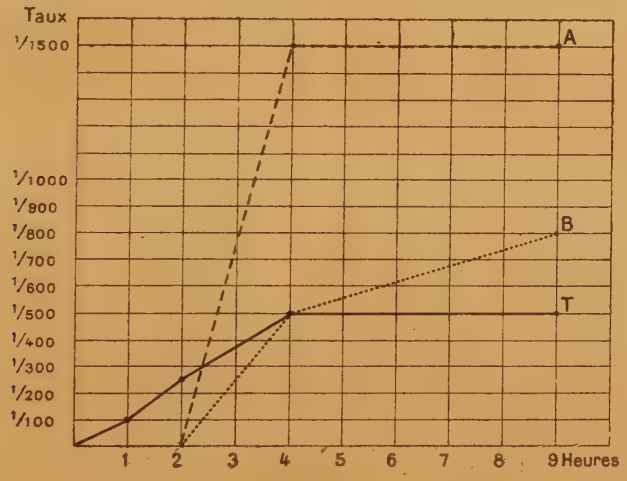

Fig. 2.
J... (Hémoculture : bacille paratyphique A).

cette dernière devient prédominante. Les courbes 2 et 3 en sont des exemples, et montrent qu'un examen pratiqué au bout de deux heures eut donné un résultat erroné.

Un délai dépassant largement quatre à six heures peut

avoir un inconvénient analogue. L'expérience montre qu'au bout de douze heures par exemple, le taux d'une

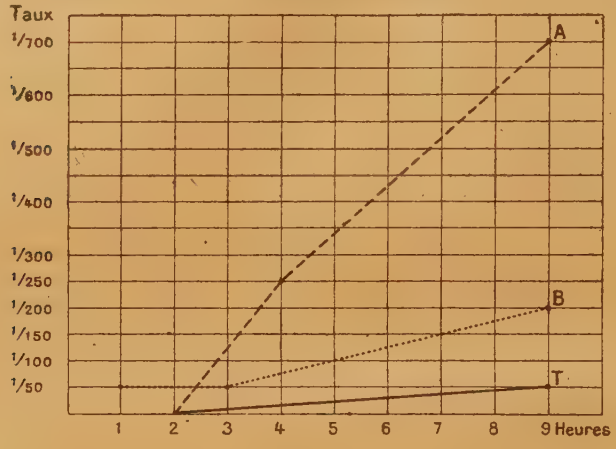

Fig. 3.

Gra... (Hémoculture ; bacille paratyphique A).

coagglutinine peut devenir supérieur à celui de l'agglutinine spécifique. Le fait est assez fréquent pour consti-

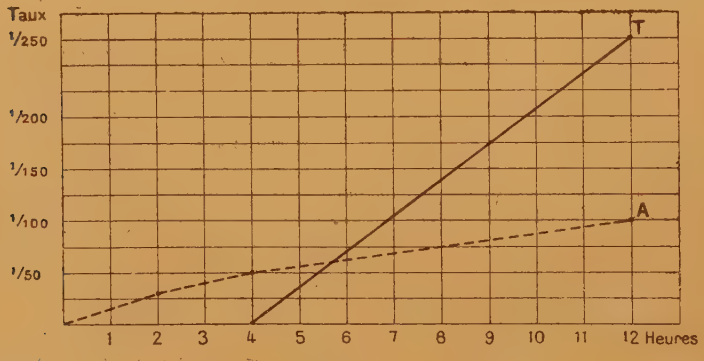

Fig. 4.

Ber... (Hémoculture : bacille paratyphique A. Epreuve de la saturation : L'agglutinine A est seule spécifique.

tuer parfois une cause d'erreur importante, comme le montrent les courbes 4 et 5.

Nous pensons donc que la durée optima de l'expérience est comprise entre quatre et six heures ; le délai de quatre heures étant pratiquement le plus avantageux, nous

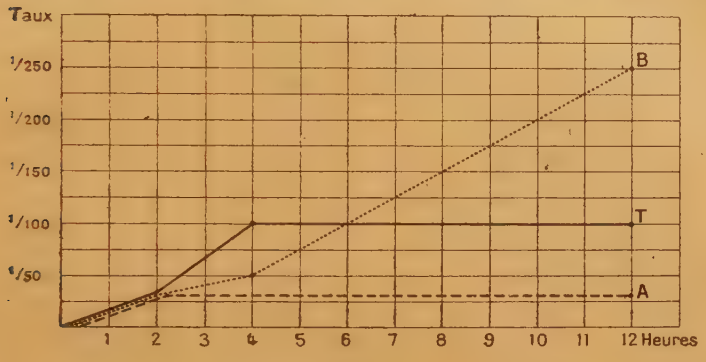

Fig. 5.

Pip... (Hémoculture : bacille typhique). Épreuve de la saturation : L'agglutinine T est seule spécifique.

l'avons toujours adopté, en nous réservant de laisser dans certains cas, après un premier examen fait au bout de quatre heures, nos tubes à l'étuve plus longtemps, et de noter, à l'occasion, à titre d'indication, les résultats obtenus après douze, dix-huit, ou même vingt-quatre heures.

Recherche du taux limite.

Comme l'a depuis longtemps montré M. Widal pour la fièvre typhoïde, un séro-diagnostic a d'autant plus de valeur que le taux limite d'agglutination est plus élevé. C'est ainsi que dès son mémoire de 1897, il écrivait : « Un bactériologiste convié à un examen de séro-diagnostic peut mesurer le pouvoir du sérum comme un

chimiste dose l'albumine d'une urine. Cette *mensuration* non seulement nous renseigne sur l'intensité de la réaction, mais nous force à étudier plus exactement le phénomène; elle ne doit surtout jamais être négligée dans les cas douteux ou la réaction est faible ».

A plus forte raison, il est évident qu'aujourd'hui, pour faire un diagnostic, il serait insuffisant de rechercher entre les trois germes, celui dont l'agglutination est la plus élevée, sans préciser les taux limites respectifs et leur écart. Comme déjà le remarquait Chevrel dans sa thèse, un certain nombre de cas de paratyphoïdes rapportés autrefois par Feyfer et Kayser (épidémie d'Eibergen), par Kayser, par Zupnik et Posner, ont été diagnostiqués tels, dès l'instant ou le sérum des malades agglutinait un bacille paratyphique plus fortement que le bacille typhique, le coli ou l'entéritidis; et l'on est en droit de considérer ces diagnostics comme douteux.

Nous ne saurions non plus accepter sans réserves les résultats d'un séro-diagnostic pratiqué suivant la technique proposée par Landouzy dans le courant de 1914, comme procédé de fortune il est vrai, et qui consisterait à introduire une goutte de sérum du malade dans des ampoules renfermant des émulsions microbiennes préparées à l'avance de bacilles typhiques et paratyphiques, ou même dans des ampoules de vaccin antityphique.

Parmi les auteurs qui depuis quelques mois ont étudié la valeur du séro-diagnostic, un certain nombre paraissent n'avoir pas recherché le taux limite : certains

d'entre eux, comme Grenet et Fortineau qui contestent la valeur du séro-diagnostic, ont, dans leurs tableaux, indiqué seulement les résultats positifs ou négatifs sans indication de taux : Rimbaud recherche seulement l'agglutination à 1 p. 50 et 1 p. 100, Nobécourt et Peyre font eux-mêmes observer que leurs agglutinations ont toujours été faites au taux de 1 p. 50 seulement; Marcel Labbé remarque que dans les 4 cas (sur 104) où les résultats du séro-diagnostic ont été en désaccord avec ceux de l'hémoculture, la mesure du taux de l'agglutination aurait permis sans doute de préciser la signification du taux de l'agglutination qui n'a dans sa statistique été faite qu'au taux uniforme de 1 p. 150.

Nous avons dans tous les cas pratiqué la mensuration du pouvoir agglutinatif pour les bacilles typhique et paratyphique A et B. L'agglutination du bacille de Gaertner a été également cherchée, lorsque nous pouvions soupçonner une infection par ce microbe; enfin parfois, à titre de contrôle ou d'épreuve comparée, nous avons recherché aussi l'agglutination du microbe isolé du sang.

Marche de la réaction et lecture des résultats.

Dans une première épreuve, nous faisons, dans des tubes du type des tubes à hémolyse de 10 centimètres de haut, et de 10 millimètres environ de diamètre, en comptant par gouttes, (procédé des pipettes jumelles), le mélange du sérum à éprouver de l'émulsion de chacun des trois germes T. A. B. aux titres de 1/30, 1/50, 1/100, 1/250 et 1/500. Les mélanges ayant été soigneusement

brassés à la pipette, nous portons à l'étuve à 37°, et nous notons les résultats au bout de quatre heures. La lecture est faite par comparaison avec des tubes témoins contenant la même émulsion de chaque microbe. Dans les tubes où l'agglutination est négative, l'émulsion conserve le même aspect que dans les tubes témoins. Dans les tubes ou l'agglutination est fortement positive, les microbes sont agglutinés en volumineux amas, tantôt sédimentés au fond du tube, le liquide surnageant étant complètement clair, tantôt surnageant à la partie supérieure du liquide. Nous considérons également que l'agglutination est positive dans les tubes où l'on voit à l'œil nu, ou à la rigueur à la loupe, des flocons faits de microbes agglutinés en suspension dans l'émulsion incomplètement éclaircie. La lecture est toujours facile, et ne prête guère en pratique à discussion entre deux taux voisins de dilution, l'un positif, l'autre négatif.

Si la limite du pouvoir agglutinant paraît être entre le 1/250 et le 1/500, nous cherchons dans une deuxième épreuve les taux intermédiaires 1/300 et 1/400 ; si le taux limite n'a pas été atteint, il est recherché dans des épreuves successives, l'échelle des dilutions étant centésimale de 300 à 1.000, passant ensuite de 1.000 à 2.000, 3.000 etc..., de 10.000 à 20.000 et 30.000 etc... jusqu'à l'obtention des premiers tubes ou l'agglutination est négative.

Lorsque l'on établit ces échelles successives de taux, il est important, si l'on veut que les conditions de l'expérience soient identiques pour tous les tubes d'une série, d'utiliser autant que possible un même nombre de

gouttes de sérum pur ou dilué ; nous avons cherché à mettre toujours en présence d'une quantité variable d'émulsion microbienne une seule goutte de sérum convenablement dilué. Le tableau suivant montre de quelle façon nos émulsions ont été faites :

Taux	1/10	1/20	1/30	1/40	1/50	1/60	1/70	1/80	1/90	1/100
Gouttes d'émulsion. . .	8	9	14	19	24	29	34	39	44	49
Gouttes de sérum à 1/2.	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Le même tableau peut servir pour les séries successives de 1 p. 100 à 1 p. 1.000, 1 p. 1.000 à 1 p. 10.000 etc... si l'on dilue le sérum à 1/20, 1/200, etc..., et l'on voit qu'on emploie toujours 1 goutte de sérum, sauf dans le premier tube de chaque série, mais ce premier tube se trouve en pratique contrôlé par le dernier tube de la série immédiatement précédente. On peut également, pour gagner du temps ne faire pour chaque série qu'un tube sur deux, et rechercher ensuite, s'il est nécessaire, les taux intermédiaires.

Phase négative d'agglutination.

Il peut arriver que l'agglutination, nulle pour des taux faibles, existe néanmoins pour des taux relativement plus élevés ; que par exemple elle manque aux taux de 1 p. 30 et 1 p. 50 alors qu'elle est nette à 1 p. 100 et au delà. Cette anomalie, signalée par Neisser et Weinberg, De Blasi et Berardini, Cerrito (1), plus récemment par Jouffroy, est habituellement désignée sous le nom de phénomène paradoxal. Pour éviter toute confusion avec les termes de réaction paradoxale, et d'agglutination paradoxale qui ont une signification toute différente,

1. Cités par Jouffroy.

nous préférons employer le terme de *phase négative d'agglutination.*

Nous en avons observé plusieurs cas, soit que la phase négative se manifeste pour les concentrations les plus fortes, soit que, dans l'échelle des dilutions successives, elle soit intermédiaire entre deux séries de tubes où l'agglutination est positive. On constate habituellement que dans les tubes ou la séro-réaction devient positive, au-delà d'une phase négative, l'agglutination devient de plus en plus marquée, à mesure que les dilutions croissent.

En voici quelques exemples :

1° Raz... (N° 19877), 3 injections de vaccin T. A. B. 3 mois avant le séro-diagnostic.

Hémoculture : Bacille typhique; séro-diagnostic le 9e jour de la maladie.

T + 1/800 : Phase négative 1/100, 1/200, 1/300, 1/400.

A + 1/50.

B + 1/100.

2° Imb..., (N° 21410) non vacciné. Hémoculture para A séro-diagnostic le 8e jour de la maladie.

T — 1/30.

A + 1/500 : Phase négative : 1/50, 1/100.

B — 1/30.

En 24 heures, à l'étuve à 37°, la phase négative disparaît et le taux limite devient A + 1/1.000, l'agglutination restant négative pour T et pour B.

3° Hém..., (N° 18707), 4 injections de vaccin T, 20 mois avant le S. D. et 3 injections de vaccin AB 5 mois avant le séro-diagnostic.

Hémoculture : para A. séro-diagnostic les 23e et 30e jour de la maladie.

T + 1/30.

A + 1/800, phase négative 1/30 et 1/50.

B + 1/100.

Le 35e jour, disparition de la phase négative ; l'agglutination pour A atteint le taux limite de 1 p. 3.000.

4° Fag... (N° 21419) 4 injections de vaccin T, 2 ans avant le séro-diagnostic ; 4 injections de vaccin A. B., 9 mois avant le séro-diagnostic.

Hémoculture para A. séro-diagnostic, 3e jour d'une recrudescence.

T + 1/30.

A + 1/900.

B + 1/300 phase négative 1/30, 1/50, 1/100.

5° Jol... (N° 19296), 4 injections de vaccin T. 11 mois avant le séro-diagnostic.

Hémoculture para B. Séro-diagnostic 14e jour de la maladie. Deux agglutinines spécifiques T et B.

T + 1/300 phase négative 1/30, 1/50, 1/100.

A — 1/30.

B + 1/250.

6° Chau... (N° 18789). 4 injections de vaccin T, 19 mois avant le séro-diagnostic.

Hémoculture : bacille typhique.

T + 1/1.000 phase négative 1/30, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/500, 1/600.

A — 1/30.

B — 1/30.

L'existence d'une phase négative n'est pas un fait

très rare. Sur un peu plus de 500 séro-diagnostics, nous l'avons observée une dizaine de fois environ pour l'une ou l'autre des trois agglutinines T. A. B.; de même que l'agglutinine spécifique, une coagglutinine peut en être l'objet comme dans notre cas n° 4. Dans les cas 3, 4 et 5 la phase négative est manifeste pour les taux les plus faibles; dans les cas 1 et 2 elle s'intercale au contraire entre deux phases d'agglutination positive; enfin dans le cas n° 6 il existe deux phases négatives, l'une comprenant les taux de 1/30, 1/50, 1/100, 1/300, l'autre les taux de 1/400, 1/500, 1/600, alors que pour les taux intermédiaires 1/250 et 1/300 l'agglutination est positive, de même que les taux 1/700, 1/800, 1/900 et 1/1.000, (taux limite).

Nous n'avons pu étudier complètement ce phénomène intéressant, dont les lois nous échappent encore. Nous avons constaté qu'il se produisait identiquement pour un même sérum chaque fois qu'on répétait l'expérience, et indépendamment des souches employées. Nos lectures ont été faites comme d'habitude après quatre heures de séjour de nos mélanges à l'étuve à 37°; un séjour prolongé, de dix-huit ou vingt-quatre heures l'a parfois fait disparaître; nous avons en dernier lieu cherché si le chauffage du mélange à 55° avait une action sur l'apparition de la phase négative, mais nous n'avons pu faire encore l'expérience qu'une fois dans notre cas n° 6. Rappelons qu'en quatre heures à 37° on observait les agglutinations suivantes :

Négative à 1/30, 1/50, 1/100, 1/200.
Positive à 1/250, 1/300.

Négative à 1/400, 1/500, 1/600.

Positive à 1/700, 1/800, 1/1.000 (taux limite).

Négative au delà de 1/1.000 (la recherche de l'agglutination a été poussée jusqu'au taux de 1/10.000).

Après quatre heures à l'étuve à 37°, les mélanges culture-sérum sont placés à l'étuve à 55° et l'on observe :

en 30 minutes agglutination à 1/600
en 1 heure » à 1/500
en 1 heure 30 » à 1/400
en 4 heures seulement à 1/200

mais, même au bout de dix-huit heures, on ne voit pas d'agglutination au taux de 1/100, 1/50 et 1/30.

L'agglutination s'est donc montrée d'autant plus rapide que la dilution du sérum était plus étendue. Nous ne pouvons aujourd'hui que constater le fait, en attendant que l'occasion se présente pour nous de répéter cette expérience.

Il est nécessaire de se mettre à l'abri de l'erreur à laquelle expose la phase négative. Si dans notre cas n° 1 par exemple nous nous étions contenté de rechercher dans la première épreuve les taux de 1/30, 1/50, 1/100, 1/200, nous aurions trouvé le résultat suivant :

T + 1/50
A + 1/50
B + 1/100

Ce résultat est en désaccord avec celui de l'hémoculture (bacille typhique), alors que le taux limite vrai pour le bacille typhique atteint 1.800.

Il convient donc de toujours rechercher l'agglutination

en même temps, et pour chacun des trois germes, sur une échelle de dilutions convenablement étendue ; aux taux de 1/50, 1/100, 1/250, qui nous avaient paru d'abord suffisants, nous avons jugé nécessaire d'ajouter le taux de 1/500 pour la première série d'épreuves. Pour les dilutions plus grandes, on procède de la même manière par échelle étendue de dilutions (1/500 à 1/5.000 etc...) et si le taux limite paraît coïncider avec l'un des derniers tubes d'une série on s'assure, en recherchant l'agglutination dans les trois ou quatre premiers tubes de la série suivante, que la limite de l'agglutinabilité est effectivement atteinte.

AGGLUTININES DE VACCINATION

A l'état normal un sérum humain n'agglutine pas le bacille typhique au-delà de 1 p. 10 à 1.20 (Vincent). D'après Sacquépée et Chevrel, et d'après Beco (cités par Vincent) le sérum normal pourrait agglutiner les bacilles paratyphiques à 1 p. 50, et jusqu'à 1 p.150.

Par la méthode macroscopique, nous n'avons jamais observé de sérum humain normal provenant d'un sujet non vacciné, et qui agglutine les bacilles typhique ou paratyphiques au delà de 1 p. 30. La vaccination antityphique fait très rapidement apparaître dans le sérum un pouvoir agglutinatif habituellement puissant, pouvant atteindre 1 p. 1.000, 1 p. 2.000, exceptionnellement 1 p. 5.000 et 1 p. 10.000 mais qui baisse ensuite assez vite à 1 p. 50 et 1 p. 10 (Vincent et Muratet).

Cette décroissance rapide du taux des agglutinines de vaccination a toujours été signalée : pour Vincent et Muratet, l'agglutinine de vaccination disparaît même complètement 3 ou 4 mois après la dernière injection de vaccin. Danila et Stroe notent également chez l'animal et chez l'homme sa disparition après le 3e mois qui suit la vaccination. Cade et Vaucher estiment qu'au bout de 3 ou 4 mois le pouvoir agglutinatif de vaccina-

tion oscille entre 1 p. 10 et 1 p. 50; ils l'ont vu exceptionnellement atteindre 1 p. 100 et 1 p. 200. Coyon et Lemierre ont également signalé la persistance possible de taux agglutinatifs de 1 p. 100 et 1 p. 200 (procédé microscopique), chez des sujets vaccinés plus d'une année auparavant contre le bacille typhique. Pour Creuze et pour Méry ce taux oscille entre 1 p. 50 et 1 p. 200 (procédé microscopique). Récemment encore P.-P. Levy constatait la faiblesse habituelle du pouvoir agglutinatif du sérum, à part les cas de vaccination récente, chez les sujets bien portants. Chez les sujets soumis à la vaccination mixte M. Widal a étudié dans le détail le mode d'apparition et le développement des anticorps propres à chacun des microbes injectés, et il a constaté que le pouvoir agglutinatif du sérum vis-à-vis de chacun d'eux augmentait rapidement, l'agglutinine typhique étant en général la plus précoce et la plus élevée. Vers le 20e ou 30e jour après la première injection, l'agglutinine atteint un maximum de 1.000 à 5.000 pour le bacille typhique, de 500 à 1.500 pour le paratyphique A, de 1.000 à 4.000 pour le paratyphique B ; le pouvoir agglutinatif baisse ensuite assez vite. Ainsi tel sérum qui le 28e jour après la première injection agglutinait le bacille T à 1 p. 4000, et le paratyphique B à 1 p. 1.000 n'agglutine plus, le 103e jour le typhique qu'à 1 p. 500 et le B qu'à 1 p. 50; tel autre qui, le 21e jour agglutinait le T à 1 p. 1.000, le A à 1 p. 500, et le B à 1 p. 800, n'agglutine plus, le 28e jour ces microbes qu'aux taux de 1 p. 300 pour le T, 1 p. 100 pour le A, 1 p. 500 pour le B (procédé microscopique).

Les chiffres qui précèdent ne concernent que des individus bien portants; mais chez les sujets atteints de maladies fébriles autres que les infections typho-paratyphiques, c'est-à-dire justement chez ceux vis-à-vis desquels, dans la pratique, se pose le diagnostic, Léon Bernard et J. Paraf ont signalé les premiers un réveil du pouvoir agglutinatif dû à la vaccination, réveil qui pourrait entacher d'erreur les résultats de la séro-réaction.

Chez 128 individus vaccinés contre le bacille typhique, et atteints d'infections autres que les fièvres typhoïdes ou paratyphoïdes, Rist a également observé une réactivation dans 76,5 p. 100 des cas, non seulement au cours des états fébriles, mais aussi chez des malades sans fièvre, de simples constipés, des diarrhéïques, des fatigués, quelquefois après une seule injection de vaccin, et même quand les inoculations de vaccin étaient relativement anciennes. Les taux limite de ces agglutinations étaient fréquemment de 1 p. 100, 1 p. 300, et ont atteint jusqu'à 1 p. 1.500; les courbes de ces agglutinines n'étaient pas différentes des courbes que l'on obtient dans les infections typho-paratyphiques. Ce pouvoir de réveil, que possèdent les infections banales, la fièvre typhoïde le posséderait à un moindre degré (Rist).

Si la plupart des auteurs ne nient pas la possibilité de cette réactivation, il s'en faut cependant qu'en général ils la considèrent comme très fréquente, et surtout qu'ils aient trouvé en pareil cas des taux généralement aussi élevés : pour Cade et Vaucher, chez les

sujets vaccinés contre le bacille typhique et atteints de maladies fébriles non typhiques, le taux d'agglutination n'atteint que rarement un chiffre élevé pour T, et ne dépasse jamais un chiffre insignifiant pour A et B ; aussi ces auteurs admettent-ils comme valable chez les vaccinés contre le bacille typhique, au moins un mois auparavant, le taux de 1 p. 400 pour T. Pour Coyon et Lemierre, la réactivation par les infections banales est possible, mais le taux d'agglutination de 1 p. 100 n'est jamais dépassé; pour P.-P. Lévy, le 1 p. 30 n'est pas dépassé lorsque la vaccination n'est pas toute récente.

Nous avons réuni dans les tableaux suivants les sérodiagnostics de 125 individus vaccinés : 67 contre le bacille typhique seulement, et 58 contre les bacilles typhique et paratyphiques : ces cas se répartissent en trois catégories :

1° Sujets vaccinés normaux et apyrétiques (50 cas rapportés dans les tableaux I et II).

2° Sujets vaccinés fébriles, mais pour lesquels il a été prouvé qu'il ne s'agissait pas d'infection typho-paratyphique (43 cas rapportés dans les tableaux III et IV).

3° Sujets vaccinés fébriles atteints d'infections pour lesquelles toutes les recherches bactériologiques, et en particulier l'hémoculture, pratiquée dans tous les cas, sont restées négatives. La nature de ces infections demeure indéterminée (32 cas rapportés dans les tableaux V et VI).

TABLEAU I (☆)

Séro-diagnostic chez des individus sains ayant subi la vaccination antityphique simple.

NOMS	Vaccination	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le Séro-Diagnostic	POUVOIR AGGLUTINANT (Taux limite)			OBSERVATIONS
			T	A	B	
Le M.....	T (3), août 1914.	5 semaines.	1/30	0	0	
Bra	T (3), juin 1915.	3 mois.	0	0	0	En 24 h., T+1/30, A+1/30, B+1/30
Nic.....	T (4), avril 1915.	4 mois.	1/30	0	0	
Ques	T (4), mai 1915.	4 mois.	0	0	0	En 24 h., T+1/30, A+1/30, B+1/30
Patr	T (2), 1914. T (2), janvier 1915.	6 mois.	0	0	0	
Garç	T (4), octobre 1914. T (3), décembre 1915.	7 mois.	1/30	0	0	
Leg	T (3), décembre 1915.	7 mois.	0	0	1/30	
Chau	T (4), juin 1915.	8 mois.	0	0	0	En 24 h., T+1/30, A+1/30, B+1/30
Coul	T (4), décembre 1914.	9 mois.	0	0	0	En 24 h., T+1/30, A+1/30, B+1/30
Jour.....	T (2), mai 1915. T (2), novembre 1915.	9 mois.	0	0	0	
Eych	T (3), 1915.	12 mois.	0	0	0	Dit avoir eu la fièvre typhoïde en janvier 1915.
Houv.....	T (2), 1914.	12 mois.	0	0	0	
Breu	T (4), juin 1915.	13 mois.	1/100	0	0	
Texi.....	T (5), avril-mai 1915.	15 mois.	0	0	0	
Lelu	T (4), avril-mai 1915.	15 mois.	0	0	0	Dit avoir eu la fièvre typhoïde il y a 22 ans.
Darb	T (3), janv-fév. 1915.	18 mois.	1/30	0	0	
Jac.....	T (4), janvier 1915.	18 mois.	1/30	0	0	
Rieu	T (4), déc. 1914-janv. 1915.	20 mois.	0	0	0	

(☆) *Note explicative pour la lecture des tableaux.*

Le détail de la vaccination a été uniformément noté dans tous les tableaux de ce travail de la façon suivante :

Les lettres T, AB, ou TAB précisent la nature des vaccins employés : antityphoïdique, antiparatyphoïdique ou triple. Le chiffre qui suit ces lettres correspond au nombre des injections pratiquées. Vient ensuite la date de la vaccination. L'espace de temps qui sépare la vaccination du séro-diagnostic a été noté à partir de la dernière injection vaccinale.

Le signe O inscrit en regard d'un résultat signifie qu'une recherche est restée négative.

Le taux minimun recherché pour le séro-diagnostic est le taux de 1 p. 30.

Le vaccin employé a toujours été, sauf indication contraire, le vaccin à l'éther.

La lecture de ces tableaux montre que :

1° Chez 18 individus *bien portants* (Tableau I) ayant reçu de cinq semaines à vingt mois auparavant au moins 2, et le plus souvent 3 ou 4 injections de *vaccin antityphique*, le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique a été 11 fois inférieur à 1 p. 30, 5 fois égal à 1 p. 30, une fois égal à 1 p. 100 et n'a jamais dépassé ce taux.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A a toujours été inférieur à 1 p. 30.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B a été 17 fois inférieur à 1 p. 30 et une seule fois égal à 1 p. 30.

Si nous ajoutons à ces 18 individus bien portants 28 sujets (Tableau III) et 21 sujets (Tableau V) atteints de *maladies fébriles* diverses, nous avons un total de 67 individus ayant été soumis, depuis cinq semaines jusqu'à trois ans avant le séro-diagnostic à la vaccination antityphique (2 injections au moins, et le plus souvent 3 ou 4). Sur l'ensemble de ces 67 sujets nous avons observé que le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique était :

53 fois (soit environ 79 p. 100) inférieur à 1 p. 30.
13 fois (soit environ 19 p. 100) égal à 1 p. 30.
1 fois (soit environ 2 p. 100) égal à 1 p. 100.

et qu'il n'a jamais dépassé ce taux.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A a toujours été inférieur à 1 p. 30.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paraty-

phique B a été 66 fois inférieur à 1 p. 30; il a atteint une fois seulement ce taux.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique ou des paratyphiques n'a été ni plus fréquent, ni plus élevé chez les sujets malades et en état de fièvre que chez les individus bien portants.

2° Chez 32 individus *bien portants* (Tableau II) ayant été soumis à la *vaccination antitypho-paratyphique* (le plus souvent vaccin T, puis vaccin A B; quelquefois vaccin T A B; en général 3 injections au moins, la dernière injection datant de 8 jours à 20 mois), le pouvoir agglutinatif a atteint fréquemment un taux élevé pendant les deux mois qui ont suivi la dernière injection vaccinale; en effet chez 9 individus dont la dernière injection de vaccin remontait à deux mois ou moins de deux mois, le taux du pouvoir agglutinatif a atteint :

Pour le bacille typhique :

4 fois 1 p. 250
1 fois 1 p. 100
4 fois moins de 1 p. 100.

Pour le bacille paratyphique A :

1 fois 1 p. 500
3 fois 1 p. 100
5 fois moins de 1 p. 100

Pour le bacille paratyphique B :

1 fois 1 p. 250
1 fois 1 p. 100.
7 fois moins de 1 p. 100.

TABLEAU II

Séro-diagnostic chez des individus sains ayant subi la vaccination antityphо-paratyphique.

NOMS	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le Séro-diagnostic	POUVOIR AGGLUTINANT (Taux limite)			OBSERVATIONS
			T	A	B	
Uhl.....	T (4), mars-avril 1915.	11 mois.	1/250	1/500	1/250	
	A B (3). janvier 1916.	8 jours.				
Sib.....	T (3), septembre 1914.		1/30	1/30	1/30	En 24 heures, même résultat.
	T A B (3), août 1916.	6 semaines.				
Dra.....	T (3), mai-juin 1915.		1/100	1/50	1/30	En 24 heures, même résultat.
	T A B (3), juillet-août 1916.	7 semaines.				
Lel.....	T (3), 1914.	2 ans environ.	1/250	0	0	
	T (3), mars-avril 1915.	16 mois.				
	T A B (3), mai-juin 1916.	2 mois.				
Gal.....	T (4), 1915.	environ 1 an.	0	0	1/30	
	A B (4), mai 1916.	2 mois.				
Obe.....	T (4), juin 1915.	13 mois.	1/250	1/100	1/30	
	A B (3), mai 1916.	2 mois.				
Des.....	T (4), mars-avril 1915.	15 mois.	1/30	1/100	1/100	
	A B (4), avril-mai 1916.	2 mois.				
Deg.....	T (4), 1914.	2 ans.	0	0	0	
	T A B (4), juin 1916.	2 mois.				
Lec.....	T A B (3), juillet-août 1916.	9 semaines.	1/250	1/100	0	En 24 heures, T + 1/250 A + 1/100 B + 1/100.
Ber.....	T (2), 1914.	18 mois.	0	0	0	
	A B (2), avril 1916.	3 mois.				
Gal.....	T (4), janvier 1915.	18 mois.	1/250	0	0	
	T A B (2), avril 1916.	3 mois.				
Man.....	T (4), mai 1915.	15 mois.	0	0	0	
	A B (3), mai 1916.	3 mois.				
Sig.....	T (3), septembre 1914.	2 ans.	1/200	1/30	0	En 24 heures, même résultat.
	T A B (2), juin 1915.	3 mois.				

Le B.....	T (4), avril 1915.	15 mois.	1/30	0	0	
	A B (2), avril 1916.	3 mois.				
Fri	T A B (4), mai 1916.	3 mois.	1/30	0	0	
Bri	T (4), fin 1915.		0	1/30	0	
	A B (4), mars 1916.	4 mois.				
Fra.....	T (3), fin 1915.		0	0	0	
	A B (2), mars 1916.	4 mois.				
Die.....	T A B (3), mars 1916.	4 mois.	0	0	0	
Bou	T A B (5), avril 1916.	4 mois.	1/30	0	1/30	
Cau.....	T (3), 1914.	2 ans.	0	0	1/30	
	A B (1), février 1916.	5 mois.				
Deu	T (4), février 1915.	17 mois.	0	0	0	
	A B (1), février 1916.	5 mois.				
Her	T (3), 1914.	2 ans.	0	0	1/30	
	A B (4), février 1916.	6 mois.				
Gal.....	T A B (4), mars-avril 1916.	6 mois.	1/50	1/50	0	En 24 heures, T + 1/100 A + 1/100 B + 1/50.
Bour	T (4), juillet 1915.	15 mois.	1/50	1/50	1/30	En 24 heures, 1/100 pour T A et B.
	A B (3), mars-avril 1916.	6 mois.				
Jeo.....	T (4), juin 1915.	14 mois.	0	0	0	
	A B (3), janvier 1916.	6 mois.				
Gué	T (2), 1914.	2 ans.	0	0	0	
	A B (1), mars 1916.	6 mois.				
Bar.....	T (3), 1915.	1 an.	0	0	0	
	A B (1), janvier 1916.	7 mois.				
Gau	T A B (4), janvier 1916.	7 mois.	0	0	0	
Cou	T A B (4), févr.-mars 1916.	7 mois.	1/30	0	0	En 24 heures, T + 1/250 A + 1/250 B + 1/30.
Mic	T (3), sans date.		1/30	1/50	0	
	A B (2), février 1916.	8 mois.				
Car.....	T A B (4), déc. 1915-janvier 1916.	9 mois.	1/30	0	0	En 24 heures, T + 1/50 A — 1/30 B — 1/30.
Rie.....	T (4), déc. 1914-janv. 1915.	20 mois.	0	0	0	

TABLEA

Vaccinés contre le bacille typhique seulemen
pas typho

NUMÉROS D'ORDRE	NOMS	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le S. D.	JOUR de la maladie	HÉMO-CULTURE	SELLES
6726	Ler.....	T (4), juillet 1914.	7 semaines.			
6411	Tex.....	T (4), avril 1915.	5 mois.	20e	0	
8822	Leb	T (4), mai 1915.	7 mois.	7e	0	
8318	Les.....	T (2), mai 1915.	7 mois.	8e	0	
8270	Bon	T (4), janvier 1915.	10 mois.	6e	0	
14709	Rob.....	T (2), juin 1915.	10 mois.	10e		
13308	Ber.....	T (3), juin 1915.	10 mois.	30e	0	
8046	Wio.....	T (4), déc. 1914.	11 mois.		Staphyloc.	
6726	Sab	T (2), octobre 1914.	11 mois.			
6787	Bar	T (2), octobre 1914.	11 mois.			
	Mar	T (2), juin 1915.	12 mois.			
19779	Rou.....	T (3), 1915.	12 mois.	32e	0	
	Fer.....	T (4), août 1915.	12 mois.			
19571	All.....	T (3), juillet 1915.	13 mois.	8e		
19495	Hou.....	T (2), mai 1915.	15 mois.	20e	0	
				26e	0	
	Cou.....	T (4), mars 1915.	16 mois.			
	Pio..Jan..	T (4). déc. 1914.	18 mois.			
12089	Qui.....	T (3), février 1915.	19 mois.	15e		
19164	Ant.....	T (4), déc. 1914.	20 mois.	18e		
19311	Paq.....	T (4), nov. 1914.	21 mois.	5e	0	
21009	Cas.....	T (5), janvier 1915.	21 mois.	18e	0	
	Gib	T (3), mars 1915.	21 mois.		Streptoc.	
19336	Sai.....	T (4), octobre 1914.	22 mois.		0	
18916	Le	T (3), 1914.	24 mois.			
20547	Ber.....	T (2), 1914.	24 mois.	20e	0	
19290	Est.....	T (4), 1914.	24 mois.	20e	0	
19607	Hél.....	T (4), juin 1913.	3 ans.	10e	0	B. dysent. (Flexner)
7786	Gro.....	T (4), 1911.	3 ans.	30	0	

ats fébriles dont la nature n'est certainement
ratyphique.

AGGLUTINATION (taux limite)			OBSERVATIONS	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
A	B	G		
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Abcès dentaire.
0	0	0		Pleurésie à frigore. T. 39°.
0	0			Pneumonie du sommet.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Congestion pulmonaire. T. 39°.
0	0		Aurait eu une paratyphoïde en juin 1915; 6 mois avant le S. D.	Pneumonie du sommet. T. 40°
0	0			Bronchopneumonie. T. 40°
0	0			Pleurésie à frigore. T. 39°.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Septicémie chirurgicale.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Infection à staphylocoque chez un blessé. T. 39°.5.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Plaie de main par éclat d'obus. T. 38°.
0	0			Bronchite fébrile.
0	0		En 24 h. même résultat.	Furonculose et prostatite. T. irrég. 38°-39°5
0	0			Plaie du genou Fièvre hectique.
0	0		En 24 h. T + 1/50.	Orchite blennorragique aiguë. T. 40°.
0	0		En 24 h. même résultat.	Bronchite tuberculeuse probable. T. 38°-39°,5 irrégulière. Sueurs abondantes, gros amaigrissement.
0	0		id	
0	0			Pleurésie à frigore. T. 39°,9.
0	0			Rhumatisme articulaire aigu.
0	0		Hemocult. positive pour un bacille ne présentant pas les caractères du groupe typho-paratyphique.	Plaie de jambe par éclat d'obus 40° le jour du S. D.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Pleurésie à frigore.
0	0		En 24 h. même résultat.	Grippe. T. 39°.
0	0		En 24 h. même résultat.	Fièvre des tranchées.
0	0			Streptococcémie.
0	0			Congestion pulmonaire à frigore. T. 39°.
0	0			Congestion pulmonaire tuberculeuse bacilles de Koch dans les crachats. T. 39°,8.
0	0			Ictère infectieux benin. T. 39°-40°.
0	0			Fièvre des tranchées.
0	0		En 24 h. T + 1/30.	Dysenterie bacillaire.
0	0			

TABL

Malades vaccinés à la fois contre le bacille typhique e
n'est certainemen

NUMÉROS d'ordre	NOMS	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le S. D.	JOUR de la maladie	HÉMO-CULTURE	SELL
16355	Tra	T (4), mai 1915.	12 mois.	5e	0	
		A B (5), mai 1916.	18 jours.			
	Mau....	T (3), janvier 1915.				
		T (3), août 1915.				
		A B (1), mai 1916.	2 mois.			
	Duf	T (4), déc. 1914, janv. 1915.	18 mois.			
		A B (1), mars 1916.	4 mois.			
18918	Jea.....	T (4), déc. 1914-janv. 1915.	20 mois.			
		A B (2), avril 1916.	4 mois.			
21106	Gro	T A B (3), juin 1916.	4 mois.		0	
19799	Ro.....	T (4), mars-avril 1915.	17 mois.	7e	0	
		A B (2), avril 1916.	5 mois.			
					0	
19503	Lag	T (4), 1914.	2 ans.			
		A B (2), mars 1916.	5 mois.	16e		
19693	Pic.....	T (3) décembre 1914.	20 mois.	7e		
		A B (3), mars 1916.	5 mois.			
	Aur	T (3), janvier 1915.	18 mois.			
		A B (3), janvier 1916.	6 mois.			
	Hug....	T (2), novembre 1914.	20 mois.			
		T (4), mars 1915.	16 mois.			
		A B (1), janvier 1916.	6 mois.			
19629	Arr	T (4), janvier 1915.	19 mois.	24e	0	
		A B (3), janvier 1916.	7 mois.			
20626	Hin	T A B (4) janv-fév. 1916.	7 mois.	8e	0	
21035	Gas	T (4), avril-mai 1915.	17 mois.	10e	0	
		T A B (3), décembre 1915 et janvier 1916.	9 mois.			
22165	Le	T (4), mai 1915.	11 mois.	6e	Coli b.	
		A B (3), février 1916.		13e	0	
18983	Pic.....	T (4), 1912.	4 ans.	7e	Streptoc.	
		A B (4), décembre 1915.	20 mois.	12e 20e		

Chez les 23 individus dont la dernière injection vaccinale remontait à plus de deux mois, le taux du pouvoir agglutinatif a atteint :

Pour le bacille typhique :

ratyphiques. États fébriles dont la nature
ho-paratyphique.

AGGLUTINATION (Taux maximum)				OBSERVATIONS	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
T	A	B	G		
250	1/250	1/50			Méningite cérébro-spinale.
					Pyélonéphrite.
0	0	0			
/30	1/30	1/30			Congestion pulmonaire à frigore.
0	0	0			Pleurésie tuberculeuse T 39°,9. Bacilles de Koch dans les crachats.
/50	1/50	1/50			Infecté chirurgical. Plaies multiples. T 39°.
/30	1/30	1/30		En 24 h. T et A sont agglutinés à 1/250.	Tuberculose pulmonaire fébrile.
0	0	0			Amputé de cuisse. Septicémie. T 39°3.
0	0	0			Pneumonie au 7e jour. T 40°. Pneumocoques dans les crachats.
0	0	0			Pleurésie à frigore T 39° en plateau.
0	0	1/50			Rhumatisme articulaire aigu. Plateau 38°.
30	1/30	1/30		En 24 h. même résultat.	Bronchite diffuse. T continue à 39°. Bacilles de Koch dans les crachats.
0	0	0			Scarlatine (38°,8).
/30	1/30	1/30		En 24 h. T + 1/250. A et B + 1 50.	Plaie de guerre. T en plateau à 38°,5.
0	0	0		En 24 h. même résultat.	Coli-bacillose.
0	0	0		En 24 h. même résultat.	T continue 39°. Defervescence au 8e jour.
250	0	0			Septicémie chirurgicale à streptocoque. Apyrexie 12e jour.
300	0	0			
0	0	0			

1 fois 1 p. 250
1 fois 1 p. 200
2 fois 1 p. 50
6 fois 1 p. 30
13 fois moins de 1 p. 30

TABLEAU V

Malades vaccinés contre le bacille typhique, atteints d'infections fébriles indéterminées. Hémocultures négatives.

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	VACCINATION	TEMPS ECOULE entre la vaccination et le S. D.	JOUR de la maladie.	AGGLUTINATION (Taux maximum) T	A	B	INDICATIONS CLINIQUES
16568	Bau.....	T (4), décembre 1915.	5 mois.	9e	0	0	0	Etat fébrile passager (39°).
	Jam.....	T (4), juin 1915.	5 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
14710	Man.....	T (2), octobre 1915.	6 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
7284	Lou.....	T (2), février 1915.	8 mois.	28e	0	0	0	Etat fébrile passager.
	Mor.....	T (2), mars 1915.	9 mois.		0	0	0	Embarras gastrique fébrile.
18902	Dup.....	T (2), septembre 1915.	10 mois.	28e	0	0	0	Etat fébrile passager.
	Tha.....	T (3), janvier 1915.	10 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
	Ram.....	T (4), août 1915.	11 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
19398	Dej.....	T (3), 1915.	12 mois.	35e	0	0	0	Etat fébrile passager.
19764	Tho.....	T (4), juillet 1915.	13 mois.	11e	0	0	0	Début progressif. Etat fébrile 39°3.
					0	0	0	Diarrhée. Langue sale.
13228	Cœu.....	T (3), juin 1915.	15 mois.	6e	0	0	0	Etat fébrile passager 38°5. Taches rosées.
20028	Bur.....	T (4), mai 1915.	16 mois.	22e	0	0	0	Etat fébrile passager. Taches rosées.
19494	Dev.....	T (4), avril 1915.	16 mois.	7e	1/30	0	0	Infection générale type embarras
					0	0	0	gastrique léger. Défervescence le
					0	0	0	11e jour.
18977	Pra.....	T (4), mars 1915.	17 mois.	7e	0	0	0	Etat fébrile passager.
19961	Cre.....	T (3), mars 1915.	18 mois.	25e	0	0	0	Etat fébrile passager. Taches papuleuses
					0	0	0	T. 39°-40°.
17252	Dub.....	T (3), janvier 1915.	18 mois.	30e	0	0	0	Etat fébrile passager.
	Bar.....	T (4), décembre 1914.	19 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
	Gau.....	T (3), décembre 1914.	19 mois.		0	0	0	Etat fébrile passager.
20447	Fav.....	T (3), mars 1915.	19 mois.	13e	0	0	0	Etat fébrile (T. 40). Début brusque
					0	0	0	pas de s. typhiques.
19606	Per.....	T (2), janvier 1915.	19 mois.	7e	1/30	0	0	Embarras gastrique léger. T. 39°.
20058	Que.....	T (4), décembre 1914.	22 mois.	17e	0	0	0	Etat fébrile passager.

TABLEAU VI

Malades vaccinés à la fois contre le bacille typhique et les paratyphiques et atteints d'infection fébriles indéterminées. Hémocultures négatives.

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le S. D.	JOUR de la maladie	AGGLUTINATION (Taux maximum) T	A	B	INDICATIONS CLINIQUES
19541	Leb.....	T (4), octobre 1914. T A B (2), juillet 1916.	22 mois. 1 mois.	25e	0	0	0	Etat typhique, troubles digestifs, taches rosées, grosse rate. T. entre 38 et 39°.
20443	Fra.....	T A B (4), avril-mai 1916.	4 mois.	28e	0	0	0	Etat fébrile continu entre 38 et 39°. Diarrhée passagère, Langue sèche.
20446	Lec.....	T (3), mai 1915. A B (1), avril 1916.	16 mois. 5 mois.	13e	0	0	0	Etat fébrile passager.
20894	Tal.....	T (3), avril 1915. A B (2), mai 1915.	5 mois.	9e	1 30	0	0	Etat fébrile (39°3) à début progressif. Aspect typhique. Langue sale, sèche, grosse rate. Pouls dicrote.
20661	Nol.....	T A B (4), janv.-février 1916.	8 mois.	16e	0	0	0	
20024	Ham.....	A B (3), avril 1916. T (4), janvier 1915.	6 mois. 20 mois.	7e	0	0	0	Etat fébrile passager.
		A B (3), janv.-février 1916.	8 mois.	23e	0	0	0	Etat fébrile. Plateau à 39°. Aspect de typhoïde légère. Langue sale, rouge, sèche. Grosse rate.
19870	Lor..	T A B (2), janvier 1916.	8 mois.	32e	0	0	0	Etat fébrile passager.
20895	Lag.....	T (4), décembre 1914. T (4), septembre 1915. A B (4), janvier et févr. 1916.	8 mois.	7e	1/30	0	0	Etat fébrile (38°5). Début progressif. Langue humide. Grosse rate.
22236	Cha.....	T (2), mars 1915. A B (4), janvier 1916.	10 mois.	30e	0	0	0	15e jour d'une rechute (plateau 40°) au cours d'un état fébrile ayant débuté brusquement le 22/10. Et s'étant maintenu entre 37-38° jusqu'au 6/11. Langue typhique, taches rosées.
19126	Lep.....	T (4), avril 1915. A B (3), septembre 1915.	11 mois.	8e 20e 28e	0 0 0	0 0 0	0 0 0	Etat fébrile continu : plateau à 39-40° pendant 4 semaines. Défervescence en lysis.
19960	Hug.....	T (3), mars 1915. A B (2), mars 1916.	5 mois. 18 mois.	17e	0	0	0	Etat fébrile passager.

Pour le bacille paratyphique A :

3 fois 1 p. 50
2 fois 1 p. 30
18 fois moins de 1 p. 30

Pour le bacille paratyphique B :

4 fois 1 p. 30
19 fois moins de 1 p. 30

Nous avons pratiqué 29 séro-réactions au cours de *maladies fébriles diverses* chez des sujets ayant reçu en général un total de 4 injections ou davantage de vaccins antityphique et antiparatyphique, ou de vaccin triple (Tableau IV et VI). Trois de ces malades avaient reçu leur dernière injection de vaccin deux mois ou moins de deux mois auparavant; de ces trois malades, deux avaient un séro-diagnostic négatif; le sérum du troisième agglutinait les bacilles T et A à 1 p. 250 et le B à 1 p. 50. Les 26 séro-diagnostics qui restent se rapportent à des individus dont la dernière injection vaccinale remonte à plus de deux mois. Ajoutés aux 23 épreuves pratiquées chez des sujets bien portants, ils forment un total de 49 séro-diagnostics faits chez des vaccinés contre T, A et B, et dont les taux agglutinatifs limites ont été les suivants :

Pour le bacille typhique :

2 fois à 1 p. 250
1 fois à 1 p. 200
3 fois à 1 p. 50
12 fois à 1 p. 30
31 fois à moins de 1 p. 30

Pour le paratyphique A.

4 fois à 1 p. 50
6 fois à 1 p. 30
39 fois à moins de 1 p. 30

Pour la paratyphique B.

2 fois à 1 p. 50
8 fois à 1 p. 30
39 fois à moins de 1 p. 30

L'ensemble de ces séro-réactions faites chez des sujets non atteints d'infection typhique ou paratyphique montre que :

1° Pendant les deux premiers mois qui suivent la dernière injection de vaccin, le pouvoir agglutinant du sérum est souvent très élevé : Sur douze cas, les taux limite d'agglutination ont huit fois atteint ou dépassé 1 p. 200, et sont montés jusqu'à 1 p. 500.

2° Au contraire, cherchés au delà du 2e mois qui suit la vaccination simple ou triple, les taux sont presque toujours faibles :

a) Chez 66 individus soumis à la vaccination antityphique simple, le taux du pouvoir agglutinatif a atteint :

Pour le bacille typhique un taux égal ou inférieur à 1 p. 30 dans 98 p. 100 des cas environ, un taux de 1 p. 100 dans moins de 2 p. 100 des cas et jamais un taux supérieur à 1 p. 100.

Pour les bacilles paratyphiques A et B, il n'a jamais dépassé le taux de 1 p. 30, et n'a même atteint ce taux qu'exceptionnellement.

b) Chez 47 individus soumis à la vaccination triple, le taux du pouvoir agglutinatif a atteint :

Pour le bacille typhique, un taux égal ou inférieur à 1 p. 50 dans 92 p. 100 des cas, un taux égal ou supérieur à 1 p. 200 dans 8 p. 100 des cas et n'a atteint qu'une fois le taux de 1 p. 300. Il n'a jamais dépassé le taux de 1 p. 50 lorsque la vaccination remontait à plus de 3 mois.

Pour les bacilles paratyphiques A et B, il n'a jamais dépassé le taux de 1 p. 50.

3° Lorsqu'un sujet a été soumis d'abord à la vaccination antityphique, puis, plusieurs mois plus tard à la vaccination antiparatyphique on peut trouver, dans les premiers mois qui suivent les injections de vaccin antiparatyphique, que le sérum est doué de propriétés agglutinantes non seulement vis-à-vis des bacilles paratyphiques A et B, mais aussi vis-à-vis du bacille typhique, même si le vaccin antityphique a été injecté plus d'un an auparavant.

Sur sept individus vaccinés de la sorte, et pour lesquels le séro-diagnostic a été pratiqué moins de quatre mois après les injections de vaccin antiparatyphique, nous avons trois fois observé ce réveil du pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique :

1° Uhl... (Tableau II) Vaccination T datant de 11 mois
Vaccination AB » de 8 jours
T + 1/250, A + 1/500, B + 1/250

2° Obe... (Tableau II) Vaccination T datant de 13 mois
Vaccination AB » de 2 mois
T + 1/250, A + 1/100, B + 1/30

3° Tra... (Tableau IV) Vaccination T datant de 12 mois
Vaccination AB » de 18 jours
T + 1/250, A + 1/250, B + 1/150

Chez les sujets ainsi vaccinés en deux temps, il faut donc savoir que le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique peut atteindre un taux relativement élevé, comme si la vaccination avait été faite pour T en même temps que pour A et B.

4° Si, chez des individus vaccinés depuis plus de 2 mois nous comparons entre eux les résultats obtenus, d'une part chez des sujets sains, et d'autre part chez des malades en état de fièvre (à l'exclusion bien entendu des fièvres typhoïde ou paratyphoïdes), nous constatons que :

a) sur 49 sujets sains, un taux égal ou supérieur à 1 p. 100 a été atteint 4 fois (soit dans 8 p. 100 des cas, proportion qui tomberait à 2 p. 100 seulement chez les sujets vaccinés depuis plus de 3 mois).

b) sur 70 sujets fébricitants, un taux égal ou supérieur à 1 p. 100 a été atteint 1 fois seulement : Il s'agissait d'un blessé (18983 Pie... Tableau IV) chez lequel le séro-diagnostic, négatif pour les paratyphiques, a été positif pour le bacille typhique le 7e jour à 1 p. 250, le 12e jour à 1 p. 300 et est devenu négatif le 20e jour, alors que la température était redescendue à la normale. Bien que l'existence d'une infection à streptocoque ait été ici bactériologiquement prouvée, nous croyons pouvoir exprimer des réserves sur les conclusions que l'on pourrait tirer de ce fait isolé; il est possible que le diagnostic de streptococcémie soit incomplet : L'existence chez ce malade de troubles gastro-intestinaux, de phénomènes péritonéaux, et d'une cholécystite, autorisent à penser que son état clinique n'a pas été entièrement

élucidé. Il est, de plus, au moins paradoxal que la réaction du pouvoir agglutinatif se soit manifestée exclusivement pour le bacille typhique, alors que la vaccination antityphique remontait à quatre ans, tandis que la vaccination antiparatyphique n'avait été faite que vingt mois auparavant. Quoi qu'il en soit, et même si nous acceptons l'hypothèse d'une réactivation de l'agglutinine typhique de vaccination, sous l'influence d'une maladie fébrile autre qu'une infection typhique ou paratyphique, c'est le seul exemple de ce genre que nous ayons observé sur 71 séro-diagnostics; nous pensons qu'il s'agit là de faits rares, sans doute même exceptionnels, et qui ne peuvent être, dans la pratique, de nature à fausser les résultats du séro-diagnostic, pourvu que l'on n'accorde pas de valeur aux agglutinations de faible taux chez les vaccinés.

Nos chiffres résultent de l'étude de 125 cas. On voit qu'à la suite de la vaccination triple, comme après la vaccination antityphique simple, les agglutinines diminuent très rapidement en règle générale. Comme l'a depuis longtemps montré M. Widal, il n'existe aucun parallélisme entre l'immunité qui persiste, et le pouvoir agglutinant qui dans la grande majorité des cas devient rapidement insignifiant.

Notre conclusion pratique est la suivante :

1° Nous ne tenons aucun compte des agglutinations observées chez des malades dont la dernière injection vaccinale remonte à moins de deux mois.

2° Lorsque la dernière injection vaccinale remonte à plus de deux mois :

a) Si le malade a été soumis à la vaccination antityphoïdique simple, nous n'accordons de valeur qu'aux agglutinations dont le taux limite atteint ou dépasse :

1 p. 200 pour le bacille typhique.

1 p. 50 pour le bacille paratyphique A.

1 p. 100 pour le bacille paratyphique B. Bien que les résultats de notre statistique nous autorisent à accorder une signification au taux de 1 p. 50 nous estimons plus prudent de ne tenir compte pour le paratyphique B que d'un taux minimum de 1 p. 100. L'élévation habituelle du taux de l'agglutinine B dans les infections à paratyphique B permet d'ailleurs de négliger sans inconvénients les agglutinations faibles à l'égard du paratyphique B.

b) Si le malade a été soumis à la vaccination antityphо-paratyphoïdique, nous n'accordons de valeur absolue qu'aux agglutinations dont le taux limite atteint ou dépasse :

1 p. 300 pour le bacille typhique.

1 p. 100 pour les paratyphiques A et B.

Cependant comme le taux de 1 p. 200 n'exposerait à une erreur, d'ailleurs minime, que dans le courant du 3e mois qui suit la vaccination (ce risque disparaissant si la vaccination remonte à plus de trois mois), nous pensons que pratiquement, chez les vaccinés T A B, un taux agglutinatif de 1 p. 200 pour le bacille typhique a certainement une valeur d'indication importante, surtout s'il est constant, et qu'il y a intérêt à l'adopter en répétant au besoin les épreuves.

On peut rapprocher ces chiffres de ceux de Coyon et Lemierre qui ne tiennent compte de l'agglutination pour

le bacille typhique, chez les vaccinés T, qu'à partir de 1 p. 200, et de ceux de P. P. Lévy qui exige 1 p. 300 pour le bacille d'Eberth, 1 p. 200 pour le paratyphique A, 1 p. 100 pour le paratyphique B. (Par le procédé microscopique de S. D).

Comme nous-même, P.-P Lévy remarque que dans les quelques cas où le taux des coagglutinines dépassait les chiffres ci-dessus, le taux de l'agglutinine légitime était lui-même très élevé, et de beaucoup supérieur à celui de la coagglutinine.

Si l'on observe la règle que nous proposons, l'erreur possible est négligeable puisqu'elle est inférieure à 2 p. 100 des cas. Il va sans dire que, chez les vaccinés, la répétition du séro-diagnostic à plusieurs jours d'intervalle permet, si on observe une élévation du taux agglutinatif d'une épreuve à l'autre, d'avoir la confirmation que l'agglutinine en cause est bien due à l'infection correspondante et non pas à la vaccination.

EXPOSÉ DES RÉSULTATS

I. — Infections à bacille typhique.

Nous en avons observé 44 cas avec 84 séro-réactions. Ils se répartissent en :

18 cas chez des malades non vaccinés.

13 cas chez des malades ayant reçu des injections de vaccin T.

13 cas chez des malades ayant reçu des injections de vaccin T et de vaccin AB, ou de vaccin TAB.

1° Non vaccinés (Tableau VII) (18 cas avec 34 séro-réactions).

Chez les typhiques non vaccinés, l'étude de l'agglutinine typhique n'est plus à faire, mais il est utile de chercher si les coagglutinines paratyphiques peuvent fausser les résultats du séro-diagnostic.

a) Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique a toujours été positif, pour des épreuves pratiquées depuis le 5e jusqu'au 37e jour de la maladie, sauf dans un cas où il a été constamment inférieur à 1 p. 30 aux 14e; 21e et 26e jours. Ce cas s'est terminé par la mort,

TABL

Infections à bacilles typhi

NUMÉRO d'ordre	NOMS	DATE DES EXAMENS	JOUR de la maladie.	HÉMO-CULTURE	SELLES
1	11167 Tis.....	23.1.16	12e	+	
2	9302 Goh.....	28.12.15	12e	+	
3	8673 Cha.....	1.12.15	10e	+	
4	8180 Dar.....	26.11.15	6e	+	
5	17250 Gar.....	5.6.16	10e	+	
6	7826 Lah.....	16.11.15	18e	+	
7	7831 Leb.....	15 11.15	14e	+	
8	7621 Lep.....	15.11.15	20e	+	
9	19165 Cha.....	8.8 16	9e	+	
		12.8.16	13e	+	
		18.8.16	19e	—	
10	19650 Hen.....	20.8.16	5e	+	
		25.8.16	10e		
		2.9.16	18e		
11	Plo.....	29.8.16	15e	+	
		31.8.16	17e		
12	19652 God.....	25.8.16	15e	+	
		30.8.16	20e		
		7.9.16	28e		
		25.9.16	46e		
13	19784 Ass.....	31 8.16	5e	+	
		5.9.16	10e		
		12.9.16	17e		
14	7786 Gra.....	15.11.15	30e	+	
		22.11.15	37e		
15	19173 Fer.....	25.7.16	14e	+	
		2.8.16	21e		
		7.8.16	26e		
16	18863 Nao.....	20.7.16	8e	+	
17	19404 Gué.....	17.8 16	?	+	
		22.8.16			
		27.8.16	?		
		3.9.16	?		
			?		
18	18272 Anb.....	5.7 16	20e	+	

I

on-vaccinés.

AGGLUTINATIONS (taux limite)				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
T	A	B	G		
1/100	0	0			
1/250	0	0			
1/100	0	1/30			
1/1000	0	1/250			
1/800	1/400	1/250			
1/500	1/100	1/50			
1/50	0	0			
1/500	1/250	1/50			
1/30	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe : T.
1/50	0	0			Id.
1/50	0	0			
1/30	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe T.
1/700	0	0			
1/100	0	0			
1/5000	0	1/300			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe T. En 24 h. T + 1/1000; A_0 B 1/1000.
1/5000	0	1/100			En 24 h. T 1/10000 A_0 B 1/300.
1/300	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe T.
1/400	0	0			
1/250	0	0			
1/900	0	0			
1/30	0	1/30			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe T.
1/100	0	0			
1/100	0	0			
1/50	1/250			Une seule agglutinine spécifique : T.	Le taux limite du S. D. est plus élevé pour le germe qui n'est pas en cause.
1/200	1/250	0		Une seule agglutinine spécifique : T.	
0	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe : T.
0	0	0			Etat typhique très grave : mort le 26e jour.
0	0	0			Le sang du cœur à l'autopsie agglutinait T + 1/30 A — 1/30, B — 1/30.
1/30	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe : T.
1/50	0	1/30			Méthode Chantemesse et Grimberg : 1 seul germe : T.
1/300	0	1/50			
1/300	0	0			
1/300	0	1/30			

le sang prélevé à l'autopsie agglutinait le bacille typhique seul au taux de 1 p. 30.

Dans les 17 autres cas, le taux limite était généralement : élevé il a atteint dans un cas 1 p. 5.000, et n'a été égal à 1 p. 30 que cinq fois, toujours avant le 10e jour de la maladie.

b) Pouvoir agglutinatif vis-à-vis le bacille paratyphique A.

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du paratyphique A existait dans 4 cas pour lesquels les taux limite des agglutinines A et T étaient dans les rapports (1) de

(N° 6) 1 à 5 (18e jour);
(N° 5) 1 à 2 (10e jour);
(N° 8) 1 à 2 (20e jour);
(N° 14) 5 à 1 (30e jour); devenant 1, 2 à 1 (37e jour).

Dans ce dernier cas, tout exceptionnel d'ailleurs, le taux limite de la coagglutinine était supérieur à celui de l'agglutinine spécifique. Au 30e jour de la maladie le résultat de la séro-réaction était le suivant : T + 1/50, A + 1/250, RT = 5 à 1. Dans ce cas, seule l'épreuve de la saturation des agglutinines a permis d'éviter une erreur. Recherché sept jours plus tard, le pouvoir agglutinant du sérum brut donnait le résultat : T + 1/200, A + 1/250, RT = 5 à 4, et l'épreuve de la saturation montrait toujours l'existence d'une seule agglutinine spécifique, l'agglutinine typhique ; mais cette fois le taux de l'agglutinine spécifique avait augmenté, celui de la coagglutinine restant fixe.

(1) Comme nous le verrons plus loin, l'étude de ce rapport constitue une base d'appréciation de la valeur relative des taux agglutinatifs.

Nous désignons dans ce travail le rapport des taux par la formule abrégée R. T. en prenant comme unité tout taux égal ou inférieur à 1/30.

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du paratyphique B existait dans 9 cas, le rapport R T étant de :

(N° 11) 1 à 16 (15e jour), devenant 1 à 50 (17e jour).
(N° 8) 1 à 10 (20e jour);
(N° 18) 1 à 10 (20e jour);
(N° 6) 1 à 10 (18e jour);
(N° 4) 1 à 4 (6e jour);
(N° 5) 1 à 3 (10e jour);
(N° 3) 1 à 3 (10e jour);
(N° 13) 1 à 1 (5e jour); agglutination à 1/30. Rapport devenant 1 à 100 les 10e et 17e jours.
(N° 17) 1 à 1 (1er jour); agglutination à 1/30. Rapport devenant 1 à 6 et 1 à 10, cinq et dix jours plus tard.

L'ensemble de ces cas montre que, chez les typhiques non vaccinés, les coagglutinines peuvent exister; qu'elles paraissent un peu plus fréquentes pour le paratyphique B (8 fois sur 18) que pour le paratyphique A (4 fois sur 18), mais que le plus souvent leur taux est sensiblement inférieur à celui de l'agglutinine typhique. Lorsque les taux sont faibles et voisins (cas 13 et 17), il y a utilité à répéter les séro-diagnostics de 5 en 5 jours; enfin dans un cas le séro-diagnostic nous aurait induit en erreur s'il n'avait été complété par l'épreuve de la saturation des agglutinines; nous nous bornons à signaler ici le fait.

2° Maladies ayant reçu des injections de vaccin antityphique.

Nous en avons observé 13 cas pour lesquels nous avons fait 30 séro-réactions du 6e au 58e jour de la maladie.

T

Infections á bacille t

NUMÉRO d'ordre	NOMS	Vaccination.	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le S. D.	DATE des examens.	JOUR
1	2.306 Bar	T (3), décembre 1914.	12 mois.	6.12.15	
2	17.185 Rob.....	T (3), mars 1915.	15 mois.	1.6.16	
				8.6.16	
				13.6.16	
3	11.119 Iri.....	T (4), octobre 1914.	16 mois.	19.1.16	
4	10.564 Del.....	T (4), déc. 1915, janvier 1916.	moins d'un mois.	18.1.16	
5	7.983 Gui	T (4), mars 1915.	9 mois.	28.11.15	
				4.12.15	
				6.12.15	
				12.12.15	
6	18.789 Cha.....	T (3), décembre 1914.	19 mois.	18.6.16	
				5.7.16	
				10.7.16	
7	13.127 Que	T (3), août 1915.	8 mois.	11.3.16	
8	18.904 Lem	T (1), juin 1915.	13 mois.	24.7.16	
				29.7.16	
				3.8.16	
				8.8.16	
				14.8.16	
9	19.569 Des	T (3), 1915.	?	22.8.16	
				29.8.16	
				4.9.16	
10	19.783 Sinn	T (4), avril 1915.	19 mois.	8.7.16	
11	19.769 Pai.....	T (3), mars-avril 1915.	16 mois.	31.8.16	
				3.9.16	
12	19.538 Cou.....	T (4), septembre 1915.	11 mois.	21.8.16	
				27.8.16	
				1.9.16	
				4.9.16	
				12.9.16	
13	22.404 Fum	T (3), novembre 1914.	2 ans.	22.11.16	

es ayant reçu des injections de vaccin T.

AGGLUTINATION (Taux limite)				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines	REMARQUES
T	A	B	G		
1 50	0	0			
1/50	1 50	1 30		Une seule agglutinine T.	
1 250	1 100	1 50			
1 300	1 30	1 50			
1 50	0	0			
1 100	1 30	0			
1 500	0	1 500		Deux agglutinines spécifiques T + B.	Infection mixte à bacille typhique et paratyphique B.
1 1000	0	1 1500		id.	
1 1500	0	1 5000		id.	
1 300	1 30	0			
1 600	0	0			
1 1000	0	0			
0	0	0			
1 30	0	0			
0	0	0			
0	0	0			
0	0	0			
0	0	0			
1/30	0	0			Méthode Chantemesse et Grimberg. 1 seul germe : T.
1/30	0	0			Erythème polymorphe fébrile. Chute de la température au 6e jour.
1/50	0	0			Réascension à 39° le 10e jour.
					Poussées nouvelles d'érythème polymorphe les 17e et 23e jour.
					En 24 h. T + 1/100 A — 1/30, B — 1/30.
1/4000	0	0			Méthode Chantemesse-Grimberg. 1 seul germe : T.
1/30	1/30	0			Etat typhique léger.
1/50	1/30	1/30			
0	0	0			Méthode Chantemesse-Grimberg. 1 seul germe : T.
0	1/30	0			
0	1/30	0			
0	1/30	0			
0	0	1/30		Aucune agglutinine spécifique.	Agglutine son bacille à 1 p. 30.
1/300	0	0			

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Le séro-diagnostic a été négatif chez deux malades, une fois au 6e jour seulement et une fois, dans cinq épreuves successives réparties du 9e au 31e jour. (N° 12).

Dans les onze autres cas, l'agglutination pour le bacille T a été positive à des taux variant de 1/30 à 1/4.000.

4 fois à 1/30 (8e, 10e, 16e et 17e jours).
5 fois à 1/50 (7e, 9e, 14e, 19e et 23e jours).
1 fois à 1/100 (8e jour).
1 fois à 1/250 (16e jour).
3 fois à 1/300 (8e, 21e, et 25e jours).
1 fois à 1/500 (14e jour).
1 fois à 1/600 (25e jour).
2 fois à 1/1.000 (16e et 30e jours).
1 fois à 1/1.500 (22e jour).
1 fois à 1/4.000 (58e jour).

On voit que dans l'ensemble, les taux élevés s'observent surtout aux périodes tardives de la maladie. Ce n'est ni le nombre des injections vaccinales, (les malades ont reçu uniformément trois ou quatre injections) ni leur plus ou moins grande ancienneté qui peuvent expliquer les taux plus ou moins élevés que l'on observe.

Sauf dans le cas 12, constamment négatif, et dans le cas 8, pour lequel le taux de l'agglutinine T n'a atteint qu'une seule fois 1 p. 30 et a été ensuite inférieur à ce chiffre, la courbe des agglutinines T, recherchée généralement de cinq en cinq jours, s'est accrue régulièrement :

N° 2 : 1/50.... 1/250.... 1/300....
N° 5 : 1/500.... 1/1.000... 1/1.500....
N° 6 : 1/300.... 1/600.... 1/1.000....

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paraty-

phique A existait dans cinq cas, pour lesquels le rapport RT était le suivant :

(N° 6) 1 à 10 (8e jour) devenant 1 à 20 et 1 à 33 (les 25 et 30e jours).
(N° 4) 1 à 3 (8e jour).
(N° 2) 1 à 1 (9e jour) devenant 1 à 2,5 (16e jour) et 1 à 10 (21e jour).
(N° 11) 1 à 1 agglutinations à 1/30 (16e jour) devenant 1 à 1,6 (19e jour).
(N° 12) 1 à 1 les 15e, 20e et 23e jours

Dans ce dernier cas seulement l'agglutination du paratyphique A pouvait induire en erreur. C'est l'existence de cas de ce genre qui doit faire rejeter toujours comme sans valeur les agglutinations dont le taux n'atteint que le 1 p. 30, sans jamais le dépasser.

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B existait dans quatre cas pour lesquels le rapport R T était de :

(N° 2) 1 à 1,6 (9e jour) devenant 1 à 5 (16e jour) et 1 à 6 (21e jour).
(N° 11) 1 à 1,6 (19e jour).
(N° 5) 1 à 1 (14e jour) devenant 1,5 à 1 (16e jour) et 3,3 à 1 (22e jour).
(N° 12) 1 à 1 (31e jour).

Dans le cas N° 12 les agglutinines A et B n'ont pas dépassé le taux de 1 p. 30. Dans le cas N° 5 il s'agissait d'une infection mixte à bacille typhique et paratyphique B, et l'épreuve de la saturation des agglutinines démontrait la coexistence de deux agglutinines spécifiques T et B.

3° Malades ayant reçu des injections de vaccins T et AB ou de vaccin TAB

Nous en avons observé 13 cas pour lesquels nous avons 22 séro-réactions, du 6e au 48e jour de la maladie

TA

Infections à bacille typhique. Malades

NUMÉROS d'ordre	NOMS	Vaccinations	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le S. D.	DATE des examens	JOUR de la
1	17144 Del.....	T (4), février-mars 1915.	15 mois.	19.5.16	15
		A B (1), février 1916.	4 mois.		
2	18792 Cor.....	T (4), décembre 1914.	19 mois.	20.7.16	7
		A B (3), janv. 1916.	6 mois.	25.7.16	12
				9.8.16	22
3	20589 Ras.....	T (4), novembre 1915.	15 mois.	30.9.16	10
		A B (3), février 1916.	8 mois.	9.10.16	19
4	20662 Led.....	T (4), décembre 1915, janvier 1916.	9 mois.	1.10.16	9
		T A B (4), juil. 1916.	3 mois.		
5	20819 Dan.....	T (3). décembre 1914, janvier 1915.	1 an.	6.10.16	6
		A B (3), janv. 1916.	9 mois.		
6	20743 Kou.....	T A B (1), mai 1916.	4.5 mois.	4.10.16	7
				7.10.16	10
7	21120 Gui.....	T (4), avril-mai 1915.	7 mois.	17.10.16	7
		A B (3), mars 1916.		21.10.16	11
8	22171 Ber.....	T A B (3), avril-mai 1916.	6 mois.	19.11.16	13
				8.12.16	32
9	18388 Des.....	T (4), février 1915.	16 mois.	11.7.16	16
		A B (3), février 1916.	4 mois.	16.7.16	21
				21.7.16	26
				26.7.16	32
				11.8.16	48
10	18450 Kra.....	T A B (3), juin 1916.	1 mois.	10.7.16	23
11	19800 Dem.....	T A B (3), mai-juin 1916.	3 mois.	3.9.16	10
12	19877 Ras.....	T A B (3), mai-juin 1916.	3 mois.	8.9.16	9
13	17249 Pip.....	A B (3), février 1916.	4 mois.	7.6.16	8

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Le séro-diagnostic a été positif dans tous les cas à des taux variant de 1/30 à 1 p. 7.000.

4 fois à 1/30 (6e, 16e, 21e et 26e jours).
1 fois à 1/50 (11e jour).
3 fois à 1/100 (7e, 8e et 32e jours).
4 fois à 1/250 (10e, 15e, 22e, et 23e jours).

s injections de vaccin T et A B ou T A B

AGGLUTINATION (taux limité)				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines	REMARQUES
T	A	B	G		
1/250	1/50	1/50		Une seule agglutinine T.	
0	0	1 30			Agglutine le b. de Gartner à 1/50. Son microbe à 1 30.
1/600	0	1/30			
1/250	0	1/30			
1/250	1/30	1/30			
1/1000	1/30	1/30			
1/7000	0	1/30			
1 30	1 30	1 30			Décès le 10.10.16. A l'autopsie, bacille T dans la bile.
1/2000	1/30	1/250			
1/100	1/100	1/100			Opéré le 26 août pour appendicite. Typhoïdette au cours de la convalescence. Guérison le 27.10.
1 50	1 50	1 50			
0	0	0			
1/100	0	0			
1/30	0	0			
1/30	0	0			
1/30	0	0			
0	0	0			
0	0	0			
1/250	1/30	1/30	0		En 24 h. T + 1/1000. T + 1/50. B + 1 50, b_o.
1/1000	1/30	1/30			
1/800	1/50	1/100			
1/100	1/30	1/50		Une seule agglutinine T.	

1 fois à 1/600 (12e jour).
1 fois à 1/800 (9e jour).
1 fois à 1/1.000 (10e et 19e jours).
1 fois à 1/2.000 (10e jour).
1 fois à 1/7.000 (9e jour).

Dans deux cas, le taux de 1/30 n'a pas été dépassé : une fois (N° 5) au 6e jour, chez un malade très grave-

ment atteint chez lequel il n'a été possible de pratiquer qu'un seul séro-diagnostic ; ce n'est qu'à l'autopsie que le bacille typhique a pu être isolé. Une autre fois (N° 9), le séro-diagnostic, pratiqué à cinq reprises différentes du 16e au 48e jour, a, trois fois de suite été positif pour T, à 1/30 seulement sans qu'il y ait de coagglutinine.

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A existait dans 9 cas pour lesquels le rapport des taux des agglutinines A et T était de :

(N° 6) 1 à 66 (10e jour).
(N° 11) 1 à 33 (10e jour).
(N° 12) 1 à 8 (9e jour.
(N° 10) 1 à 8 (23e jour.
(N° 3) 1 à 8 (10e jour) devenant 1 à 33 le 19e jour.
(N° 1) 1 à 5 (15e jour).
(N° 13) 1 à 3 (8e jour).
(N° 7) 1 à 1 (7e et 11e jours).
(N° 5) 1 à 1 (agglutinations à 1 p. 30, 6e jour).

En aucun cas l'agglutinine A n'a par conséquent été supérieure à l'agglutinine spécifique T. Dans le cas n° 7, les deux agglutinines ont à deux reprises atteint le même taux. Dans le cas N° 5, le taux limite atteint était sans valeur : (1 p. 30).

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du paratyphique B existait dans 11 cas pour lesquels RT. était de :

(N° 4) 1 à 233 (9e jour).
(N° 11) 1 à 33 (10e jour).
(N° 12) 1 à 8 (9e jour).

(N° 10) 1 à 8 (23e jour).
(N° 6) 1 à 8 (10e jour).
(N° 3) 1 à 8 (10e jour) devenant 1 à 33 le 19e jour.
(N° 1) 1 à 5 (15e jour).
(N° 13) 1 à 2 (8e jour).
(N° 7) 1 à 1 (7e et 11e jours).
(N° 5) 1 à 1 (agglutination à 1/30, 6e jour).
(N°s 2) 1 à 1 (devenant 1 à 20 le 12e, et 1 à 8 le 22e jour).

Une fois seulement (N° 2), l'agglutinine B a été supérieure à l'agglutinine spécifique T, mais au 7e jour seulement. Cinq jours plus tard BT devenait 1 à 20 et la réponse fournie par le séro-diagnostic était correcte. Dans le cas n° 5 le taux de 1 p. 30 était trop faible pour qu'on en tint compte. Enfin, dans le cas N° 7, la coagglutinine B, comme l'agglutinine A, atteignait le même taux que l'agglutinine spécifique, et l'interprétation du séro-diagnostic était impossible au 7e et au 11e jour.

Voyons maintenant, par comparaison avec les résultats des autres recherches bactériologiques, en particulier avec ceux de l'hémoculture, quelle serait pour nos trois catégories de typhiques éberthiens, la proportion de réponses justes, fausses, et inutilisables, si nous appliquions chez les vaccinés les règles dont nos cas de contrôle nous ont montré la nécessité.

Nous obtenons les chiffres suivants :

1° Non vaccinés.

Réponses utilisables et justes :

15 sur 18, soit 83 p. 100, si l'on considère les résultats bruts du S. D.

16 sur 17, soit 94 p. 100, lorsque le S. D. est fait au delà du 10e jour de la maladie et est complété par la saturation des agglutinines.

Réponses utilisables et fausses :

0 si le S. D. est complété par l'épreuve de la saturation.

1 dans le cas contraire (1).

Réponses inutilisables :

2, pour l'ensemble des S. D. pratiqués.

1, pour les S. D. pratiqués au delà du 10e jour.

Avant le 10e jour de la maladie le pourcentage serait :

Réponses utilisables : 20 p. 100

— inutilisables : 80 p. 100

2° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique.

La dernière injection vaccinale remontait à plus de deux mois dans 12 cas, pour lesquels nous avons obtenu :

Réponses utilisables et justes : 5 sur 12, soit 42 p. 100.

Ce pourcentage, relativement peu élevé, monte à 50 p. 100 pour les S. D. faits au delà du 10e jour de la maladie.

Réponses utilisables et fausses : 0.

Réponses inutilisables : 7 sur 12.

A noter la proportion relativement élevée des cas dans lesquels le pouvoir agglutinatif pour le bacille typhique

(1) Rappelons que dans ce cas, le pouvoir agglutinatif pour le paratyphique A était cinq fois supérieur au pouvoir agglutinatif pour le bacille typhique (RT= 5 à 1). Un cas de ce genre, fut-il unique, montre l'utilité qu'il y a à compléter par l'épreuve de la saturation tout S. D. lorsque de deux agglutinines trouvées simultanément l'une n'est pas avec l'autre dans un rapport de 1 à 6 au moins.

a été constamment égal ou inférieur à 1 p. 30, malgré des examens échelonnés de cinq en cinq jours jusqu'à la défervescence (3 fois pour 13 cas).

3° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique et antiparatyphique.

La dernière injection vaccinale remontait à plus de deux mois dans 12 cas pour lesquels nous avons obtenu :

Réponses utilisables et justes : 6 sur 12, soit 50 p. 100.

Ce pourcentage monte à 54 p. 100 lorsque le S. D. est fait au delà du 10e jour. Il serait de 28 p. 100 seulement pour les S. D. faits avant le 10e jour.

Réponses utilisables et fausses : 0.

Réponses inutilisables : 6 sur 12.

Ces chiffres nous permettent de conclure que chez les malades atteints de typhoïde éberthienne, soumis ou non à la vaccination, les réponses fournies par le séro-diagnostic sont valables, à la condition qu'on les interprète.

Chez les non vaccinés, le fait ne saurait surprendre, encore que Léon Bernard et J. Paraf considèrent même en pareil cas la plupart des séro-réactions comme ininterprétables et fallacieuses, du fait des coagglutinines paratyphiques. Loin d'atteindre fréquemment un taux égal ou même supérieur à celui des agglutinines typhiques, les coagglutinines ont été, sauf exception, de beaucoup inférieures à l'agglutinine spécifique, et dans le cas contraire l'épreuve de la saturation a permis d'éviter une erreur.

Chez les malades soumis à la vaccination antityphique simple, au delà du 10e jour de la maladie, la séro-réaction est positive dans 50 p. 100 des cas et son résultat concorde avec celui de l'hémoculture. En revanche, dans 50 p. 100 des cas, les taux d'agglutination sont trop faibles ou trop voisins pour qu'on puisse conclure, et il est impossible de donner une réponse valable.

Enfin le pourcentage des réponses utilisables fournies par le séro-diagnostic (54 p. 100) est aussi élevé chez les malades soumis à la triple vaccination que chez ceux qui sont vaccinés exclusivement contre le bacille typhique : bien que la fréquence des coagglutinines, et la fréquence des agglutinines de vaccination, soit plus grande chez les sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique, ces réponses utilisables donnent presque toujours un résultat exact.

II. Infections à bacilles paratyphiques A.

Nous en avons observé 168 cas avec 242 séro-réactions.

Ils se répartissent en :

28 cas chez des non vaccinés.

98 cas chez des malades ayant reçu des injections de vaccin T.

42 cas chez des malades ayant reçu des injections de vaccin T et AB ou de vaccin T A B.

1° Non vaccinés.

Nos 28 cas comportent 33 séro-réactions.

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis le bacille Paratyphique A.*

Chez ces malades la séro-réaction a été négative quatre fois pour le germe infectant :

Une fois (cas 12) au 17e jour de la maladie.
Une fois (cas 19) au 30e jour (4e jour d'apyrexie)
Une fois (cas 22) aux 7e, 15e, 20e et 25e jours.
Une fois (cas 24) au 11e jour.

Elle a été positive dans 24 cas à un taux variant de 1 p. 30 à 1 p. 15.000.

3 fois à 1 p. 30 (6e, 10e et 15e jours)
1 fois à 1 p. 50 (17e jour)
4 fois à 1 p. 100 (6e, 11e, 18e, et 45e jours)
8 fois à 1 p. 250 (7e, 9e, 10e, 16e, 19e, 23e, 25e, 35e jours)
5 fois à 1 p. 500 (8e, 10e, 10e, 14e, et 25e jours)
2 fois à 1 p. 1.000 (7e et 23e jour)
1 fois à 1 p. 1.500 (13e jour)
1 fois à 1 p. 8.000 (18e jour)
1 fois à 1 p. 15.000 (27e jour)

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Sur ces 28 cas nous n'avons constaté que 5 fois l'existence d'agglutination pour le bacille typhique, les agglutinines T et A étant dans les rapports suivants :

(N° 4) 1 à 3,3 (6e jour)
(N° 20) 1 à 3,3 (18e jour) devenant de 1 à 33 le 23e jour
(N° 28) 1 à 3,3 (45e jour)
(N° 16) 1 à 5 (19e jour)
(N° 6) 1 à 20 (7e jour)

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

TAB

Infections à bacille paratyphiq

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	DATE des examens.	JOUR de la maladie.	HÉMO-CULTURE	SE
1	11812 Lec	8.2.16	14e	+	
2	12183 Fou	15.2.16	10e	+	
3	6410 Gra	9.9.15	15e	+	
4	6105 Mon	28.8.15	6e	+	
5	9063 Ren	21.10.15	7e	+	
6	8302 Gra	1.12.15	7e	+	
7	9484 Mar	4 1.16	10e	+	
8	9955 Lem	12.1.16	9e	+	
9	17026 Gou	4.5.16	13e	+	
10	17187 Dar	2.6.16	10e	+	
11	11124 Mos	1.2.16	18e	+	
12	13274 Dom		25e		
13	8823 Gor	22.12.15	17e	+	
14	7783 Per	14.11.15	25e	+	
15	8776 Lap	4.12.15	17e	+	
16	10394 Lai	4.1.16	19e	+	
17	10628 Goa	23.12.15	35e	+	
18	8280 Mar	27.12.15	16e	+	
19	7786 Mon	15.11.15	30e	+	
20	18271 Oul	10.7.16	18e	+	
			23e		
21	16579 Héd	8.5.16	27e	+	
22	18793 Ton	20.7.16	7e	+	
		28.7.16	15e	+	
		2.8.16	20e		
		7.8.16	25e		
23	19572 Char	23.8.16	11e	+	
24	9482 Dec	2.1.16	11e	+	
25	19916 Del	9.9.16	6e	+	
		26.9.9	23e		
26	21316 Per	23.10.16	10e	+	
27	21410 Imb	27.10.7	8e	+	
28	21429 Lev	29.10.16	45e	+	

des non vaccinés.

SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum).				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	A	B			
)	1/500	0	Son microbe 1/30		
)	1/500	0			Aurait eu la F. T. en janv. 1915.
)	1/30	0	Son microbe 1/30		
30	1/100	0	Son microbe 1/50		
)	1/250	1/100			
50	1/1000	1/50			
)	1/30	0			Aurait eu la F. T. en nov. 1914.
)	1 250	0			
)	1/1500	0			
)	1/500	1/50			
)	1 8000	0			
)	1 250	0			5e jour d'une recrudescence.
)	0	0			
)	1 500	0			
)	1 50	0			
50	1 250	1/50			
)	1 250	0			
)	1 250	0			
)	0	1/50			4e jour d'apyrexie.
30	1 100	0			
30	1 1000	0			
)	1 15000	1/30			
)	0	0			Urines : ex. négatif.
)	0	0			
)	0	0			
)	0	0			
)	1 100	0			Méthode Chantemesse-Grimberg. 1 germe : A.
)	0	0			
)	1 30	0			Aurait eu la F. T. en septembre 1915.
)	1 250	0			
)	1 250	0			
)	1 900	0			Aurait eu la F. T. il y 17 ans.
0	1 100	0			3e rechute.

Il existait dans 6 cas, les agglutinines B et A étant dans les rapports suivants :

(N° 21) 1 à 500 (27e jour)
(N° 6) 1 à 20 (7e jour)
(N° 10) 1 à 10 (10e jour)
(N° 16) 1 à 5 (19e jour)
(N° 5) 1 à 2,3 (7e jour)
(N° 19) 1,6 à 1 (30e jour) (4e jour d'apyrexie).

Dans ce dernier cas le pouvoir agglutinatif pour le bacille paratyphique B existait seul à 1 p. 50 mais nous avons vu qu'un taux d'agglutination limite inférieur à 1 p. 100 n'a pas de valeur pour le paratyphique B. Dans ce cas d'ailleurs le séro-diagnostic n'a pas été fait en période d'infection, mais une seule fois, pendant la convalescence, alors que la température était depuis 4 jours redevenue normale.

Nous voyons que chez les malades non vaccinés et en état d'infection à bacille paratyphique A, comme chez les typhiques non vaccinés, l'existence de coagglutinines n'est pas exceptionnelle. Leur fréquence relative et l'élévation de leur taux paraissent les mêmes pour les bacilles T et B. Le taux du pouvoir agglutinatif pour T et pour B a toujours été faible (1 p. 30 ou 1 p. 50; une fois seulement 1 p. 100). Il a toujours été inférieur des 2/3 au moins au taux du pouvoir agglutinatif spécifique.

2° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique.

Nous en avons observé 98 cas pour lesquels nous avons fait 128 séro-réactions du 5e au 60e jour.

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A.*

L'agglutination du paratyphique A a été négative dans 15 cas, pour un seul examen. Ces agglutinations négatives ont été trouvées.

1 fois au 5e jour
2 fois au 7e jour
6 fois au 9e jour
1 fois au 10e jour
1 fois au 13e jour
1 fois au 15e jour
1 fois au 17e jour
1 fois au 19e jour
1 fois au 21e jour

soit 10 fois sur 15 jusqu'au 10e jour, 4 fois sur 15 du 11e au 20e jour, et 1 fois seulement au delà du 30e jour de la maladie.

Par des examens répétés on a noté l'apparition de l'agglutinine A.

1 fois entre le 6e et le 11e jour
1 fois » » 9e et le 14e jour
1 fois » » 12e et le 21e jour
1 fois » » 13e et le 21e jour
1 fois » » 18e et le 24e jour.

et sa disparition

1 fois entre le 14e et le 19e jour
1 fois » » 24e et le 29e jour
1 fois » » 29e et le 34e jour

L'agglutination du bacille paratyphique A a été positive dans 83 cas, les taux maximums variant de 1/30 à 1/8.000.

21 fois à 1/30 (6e, 8e, 8e, 9e, 9e, 9e, 10e, 10e, 10e, 12e, 14e, 14e, 14e, 15e, 17e, 19e, 24e, 26e, 41e, 44e, et 50e jours).

TA

Infections à

Malades ayant reçu des in

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic.	JOUR de la maladie.	R cu
1	8166 Bai....	30.11.15	T (4), mars 1915.	8 mois.	9e	P
2	8167 Bru ...	30.11.15	T (4), août. sep. 1914.	14 mois.	6e	P
3	8047 Arv ...	25.8.15	T (3), déc. 1914.	8 mois.	6e	P
4	8286 Dal....	6.12.15	T (1), févr. 1915.	8 mois.	13e	P
5	8269 Ver ...	5.12.15 1.1.16	T (2), mars 1915.	10 mois.	5e 25e	P P
6	6383 Bea....	8.9.15	T (4), ? ?	?	13e	P
7	6286 Reb ...	3.9.15	T (4), mai 1915.	4 mois.	14e	P
8	6408 Coq ...	9.9.15	T (2), déc. 1914.	9 mois.	9e	P
9	6328 Noe...	6.9.15	T (2), sept. 1914. T (1), août 1915.	12 mois. 1 mois.	15e	P
10	6043 Pot....	25.8.15	T (2), nov. 1914. T (2), juillet 1915.	9 mois. 1 mois.	12e	P
11	6041 Pic....	25.8.15	T (3), oct. 1914.	14 mois.	10e	P
12	5993 Pir. ..	24.8.15	T (4), mars 1915.	5 mois.	12e	P
13	6360 Mar ...	7.9.15	T (6), 1911. T (3), mars 1915.	4 ans. 6 mois.	10e	P
14	6322 Gra ...	5.9.15	T (4), mai 1913.	26 mois.	10e	P
15	6117 Hou...	29.8 15	T (4), févr. 1915.	6 mois.	7e	P
16	8070 Gui..,	26.11.15	T (4), mars 1915.	8 mois.	9e	P
17	8047 Arv ...	25.11.15	T (3), déc. 1914.	12 mois.	9e	P
18	8821 Ber ...	22.12.15	T (4), juillet 1915.	5 mois.	13e	
19	8286 Dal....	6.12.15	T (1), févr. 1915.	10 mois.	13e	
20	6101 Lau...	28.8.15	T (2), janv. 1915.	8 mois.	9e	P
21	6191 Kla....	1.9.15	T (4), déc. 1914.	9 mois.	8e	P
22	6193 Des....	1.9.15	T (4), juillet 1915.	2 mois.	8e	P
23	6118 Big....	29.8.15	T (3), avril 1915.	4 mois.	6e	P
24	6057 Jou....	26.8.15	T (2), mars 1915.	5 mois.	10e(?)	P
25	6329 Cha ...	6.9.15	T (4), janv. 1915.	8 mois.	8e	P
26	6285 Laf....	3.9.15	T (2), mars 1915.	6 mois.	9e	P
27	6157 Mai ...	30.8.15	T (4), févr. 1915.	6 mois.	14e(?)	P

typhique A.
accin antityphique.

LES	SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum). T	A	B		ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	0	0	0			
	0	1 50	0			
	0	1 250	0			
	0	1 750	0			L'hémoculture a été faite le jour de la défervescence.
	0	1 100	0			
	0	1 1000	0			5e jour d'une rechute.
	1 30	1 150	0	Son microbe 1 50		
	1 30	1 100	0	Son microbe 1 50		
	0	1 30	0	Son microbe 0		
	0	1 30	0	Son microbe 1 30		
	1 50	1 100	1 50			
	0	1 50	0			
	0	1 30	1 30			
	0	1 50	0	Son microbe 1 30		
	0	1 30	1 30	Son microbe 1 50		
	0	0	0	Son microbe 1 30		
	0	0	0			
	0	1 150	0			
A.	0	1 250	0			
A.	0	1 750	0			État typhique léger, défervescence. T = 37°5 le jour de l'hémoculture.
	1 30	0	0	Son microbe 1 30		
	0	1 30	0	Son microbe 1 30		
	0	1 100	0	Son microbe 1 200		
	1 30	1 30	1 30	Son microbe 0		
	1 50	1 30	1 30	Son microbe 0		
	0	1 100	1 50	Son microbe 1 150		
	0	1 100	0	Son microbe 1 100		
	0	1 30	0	Son microbe 1 30		

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ECOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOUR de la maladie.	HÉ CUL
28	8875 Pat...	10.12.15	T (2), avril 1915.	8 mois.	12e	Para
29	8303 Gui...	2.12.15	T (5), juillet 1915.	5 mois.	6e	Para
30	8187 Fat...	21.11.15	T (5), août 1915.	3 mois.	13e	Para
31	8285 Dar ..	27.11.15	T (3), nov. 1914.	12 mois.	9e	Para
32	8281 Fel...	27.11.15	T (1), févr. 1915.	9 mois.	9e	Para
33	8249 Del...	26.11.15	T (3), juillet 1914.	16 mois.	9e	Para
34	8183 Led ..	24.11 15	T (2), févr. 1915.	9 mois.	8e	Para
35	8729 Ray ..	8.12.15	T (2), nov. 1915.	1 mois.	12e	Para
36	Gos ..	13.12.15	T (2), déc. 1914.	12 mois.	9e	Para
37	8248 Vol...	26.11.15	T (3), oct. 1914.	13 mois.	9e	Para
38	9299 Gau ..	29.12.15	T (3), janv. 1915.	11 mois.	10e	Para
39	9261 Fen ..	1.1.16	T (4), janv. 1915.	12 mois.	6e	Para
40	9258 Col...	31.12.15	T (4), août 1915.	4 mois.	5e	Para
41	9151 Lac ..	25.12 15	T (4), août 1915.	4 mois.	9e	Para
42	8314 Huc ..	18.11.15	T (4), janv. 1915	10 mois.	15e	Para
43	9682 Sav ..	25.12.15	T (4), mai 1915.	7 mois.	8e	Para
44	9513 Pou ..	7.1.16	T (4), avril 1913.	33 mois.	9e	Para
45	11138 Dag ..	26.1.16	T (4), janv. 1915.	12 mois.	8e	Para
46	11169 Duc ..	26.1.16	T (1), janv. 1915.	12 mois.	9e	Para
47	16420 Fer...	26.4.16	T (4), déc. 1915.	4 mois.	9e	Para
48	17023 Amo..	15.5.16	T (4), nov. 1912.	16 mois.	12e	Para
49	17139 Fay...	14.5.16	T (4), janv. 1914	41 mois.	15e	Para
50	16404 Bra...	27.4.16	T (3), mai 1915	11 mois.	8e	Para
51	17346 Laf...	10.6.16	T (4), déc. 1914	18 mois.	10e	Para
52	8156 Abb ..	25.12.15	T (4), nov. 1914.	13 mois.	9e	Para
53	8628 Van ..	6.12.15	T (4), janv. 1914.	32 mois.	11e	Para
54	8603 Lhe ..	5.12.15	T (4), févr. 1915.	10 mois.	9e	Para
55	7786 Poi...	15.11.15	T (4), mai 1915.	6 mois.	30e	Para
56	7786 Ren ..	Id.	T (3), juin 1915.	5 mois.	60e	antérie Para Para
57	7786 Duf...	Id.	T (4), déc. 1914.	11 mois.	31e	Para Para
58	7786 Vig ..	Id.	T (4), févr. 1915.	9 mois.	30e	Para Para
59	7786 Sim ..	Id.	T (3), févr. 1915.	9 mois.	27e	Para Para
60	7786 Gen ..	Id.	T (4), oct. 1914.	9 mois.	25e	Para Para
61	7786 Bau ..	Id.	T (4), mai 1915.	6 mois.	30e	Para Para
62	8069 Aub ..	26.11.15	T (4), mars 1915.	8 mois.	37e	
63	14343 Cou ..	30.4.16	T (3), nov. 1914.	17 mois.	20e	Para
64	8431 Bou ..	20.11.15	T (4), janv. 1915.	10 mois.	20e	Para
65	9259 Hub ..	15.12.15	T (4), janv. 1915.	11 mois.	20e	Para
66	8916 Gig...	10 12.15	T (4), déc. 1915.	12 mois.	17e	Para
67	8871 Ber...	5.12.15	T (3), févr. 1915.	10 mois.	20e	Para
68	9514 Bea...	23.12.15	T (4), juillet 1915.	5 mois.	25e	Para

LLES	SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum). T	A	B	ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	1/50	1/250	1/30		
	1/50	1/250	1/50		
	1/250	1/1000	1/30		
	0	1/250	0		
	0	0	0		
	1/100	1/250	1/50		
	1/100	1/250	0		
	0	1/250	1/250		
	1/50	1/30	0		
	0	0	0		
	1/50	1/250	0		
	1/30	1/250	0		
	1/30	0	0		
	1/50	1/250	0		
	0	0	0		
	1/50	1/30	0		
	1/250	1/400	1/100		
	1/250	1/500	0		
	0	1/250	1/50		
	1/30	1/100	1/30		
	1/50	1/500	0		
	1/50	1/600	0		
	1/30	1/100	0		
	1/100	1/250	0	Une seule agglutinine spécifique A.	
	0	0	0		
	1/100	1/50	0	Une seule agglutinine spécifique A.	
	1/100	1/30	0		
	0	1/50	0		7e jour d'apyrexie.
	1/250	1/3000	0		16e jour d'apyrexie.
	0	1/100	0		2e jour d'apyrexie.
	0	1/1000	0		4e jour d'apyrexie.
	0	1/50	0		4e jour d'apyrexie.
	0	1/500	0		Encore fébrile.
	0	1/100	0		3e jour d'apyrexie.
A.	0	1/500	0		2e recrudescence au cours d'un état typhique léger, taches rosées. T. 38°4.
	0	1/50	0		
	1/50	1/250	1/50		
	0	1/250	0		
	1/100	1/250	1/100		
	0	1/50	0		
	1/50	1/250	0		

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS écoulé entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOUR de la maladie	HE CUL
69	9469 Séc...	3.1.16	T (4), mars 1916.	10 mois.	19e	Para
70	9439 Ric...	18.12.15	T (4), févr. 1915.	10 mois.	25e	Para
71	9957 Met..	3.1.16	T (4), févr. 1915.	11 mois.	18e	Para
72	4430 Bri...	2.3.16	T (4), 1910. T (3), févr. 1915.	13 mois.	27e	Para
73	14370 Les...	8.3.16	T (3), févr. 1915.	13 mois.	24e	Para
74	8940 Pla...	5.12.15	T (3), janv. 1915.	10 mois.	17e	Para
75	13389 Pol...	11.7.16	T (3), nov. 1914.	21 mois.	9e 14e	Para
76	18342 Bau..	8.7.16	T (3), déc. 1914.	20 mois.	7e 14e 20e 26e 41e 50e	Para
77	7008 Mig..	15.2.15	T (3), mai 1915.	5 mois.	43e	Par
78	7237 Lep..	15.2.15	T (4), août 1915.	2 mois.	30e	Par
79	6973 Mou..	15.2.15	T (3), juin 1915.	4 mois.	40e	Par antérie
80	7449 Leg..	15.2.15	T (3), mars 1915.	7 mois.	21e	Par antérie
81	17312 Mar..	15.2.15	T (2), févr. 1915.	8 mois.	45e	Par Par
82	7051 Gen..	15.2.15	T (3), mars 1915.	7 mois.	43e	Par Par
83	18270 Mon..	4.7.16	T (4), oct. 1914.	22 mois.	6e 11e 17e 23e 29e 34e 44e	Par
84	19333 Blo...	13.8.16	T (3), déc. 1914.	20 mois.	8e	Par
		18.8.16			13e	
		26.8.16			21e	
		4.9.16			30e	
85	19335 Del...	19.8.16	T (4), mars 1915.	17 mois.	10e	Par
86	19371 Lol...	16.8.16	T (3), oct. 1914.	22 mois.	16e	Par
87	9481 Bon..	9.1.16	T (4), mars 1915.	10 mois.	13e	Par
88	19399 Gui...	8.8.16	T (4), avril 1915.	16 mois.	9e	Par
					14e 19e 24e	

SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum)			ÉPREUVE de la saturation des agglutinines	REMARQUES
T	A	B		
0	0	0		
1/30	1/100	0		
0	1/100	0		
1/100	1/1000	0		
1/50	1/250	0		
1/250	0	0		
1/30	1/250	0		
1/30	1/250	0		
1/30	0	0		
1/30	1/30	0		
1/30	1/100	0		
1/50	1/30	0		
0	1/30	0		
1/30	1/30	0		
1/50	1/100	0		
1/50	1/100	0		
0	1/50	0		Apyrétique depuis 20 jours.
0	0	0		Apyrétique depuis 11 jours.
0	1/50	0		Apyrétique depuis 15 jours.
1/100	1/500	0		Apyrétique depuis 15 jours.
1/30	0	0		
1/30	1/50	0		
1/30	1/30	0		
1/100	1/250	0		
1/50	1/300	0		
1/50	1/100	0		
0	1/30	0		
0	0	0		Bacille perfringens dans le sang, associée au Para A.
1/30	0	0		Méthode Chantemesse-Grimberg : 1 seul germe Para A.
1/50	1/50	0		
1/50	1/50	0	2 agglutinines spécifiques (technique de Grimberg).	
0	1/30	0		Méthode Chantemesse-Grimberg : 1 seul germe Para A.
1/30	1/8000	1/30		Méthode Chantemesse-Grimberg : 1 seul germe Para A.
0	0	0		
0	0	0		Méthode Chantemesse-Grimberg : 1 seul germe Para A.
0	1/30	0		
0	0	0		
0	0	0		

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic.	JOUR de la maladie.	HÉ CULT
89	19875 Fro...	7.9.16	T (5), 1915.	1 an.	10e	Para
90	19959 Gri...	10.9.16	T (3), mars 1915.	18 mois.	10e	Para
91	19915 Rou..	9.9.16	T (4), déc. 1915.	10 mois.	10e	Para
92	19917 Ber..	9.9.16	T (3), févr. 1915.	19 mois.	8e	Para
93	19574 Dés...	23.8.16	T (3), novembre 1914.	21 mois.	8e	Para
		28.8.16			13e	
		2.9.16			18e	
		8 9.16			24e	
		13.9.16			29e	
94	20747 Rad..	4.10.16	T (3), janvier 1915.	3 mois.	10e	Para
95	22464 Tho..	27.11.16	T (4), décembre 1915.	11 mois.	30e	Para
96	18906 Tou..	13.7.16	T (4), mars 1914.	16 mois.	19e	Para
		18.8.16			24e	
		23 8.16			29e	
		28.8.16			34e	
97	19295 Mau..	1.8.16	T (4), janvier 1915.	19 mois.	12e	Para
		10.8.16			21e	
		16.8.16			27e	
		23.8.16			34e	
98	20511 Vil...	27.9.16	T (3), février 1915.	18 mois.	17e	Para

16 fois à 1/50 (6e, 10e, 10e, 10e, 11e, 11e, 20e, 20e, 21e, 24e, 27e, 30e, 30e, 34e, 40e et 45e jours).
17 fois à 1/100 (5e, 8e, 8e, 8e, 8e, 9e, 9e, 12e, 14e, 18e, 20e, 25e, 30e, 30e, 31e, 34e et 43e jours).
2 fois à 1/150 (9e et 13e jours).
23 fois à 1/250 (6e, 6e, 6e, 8e, 9e, 9e, 9e, 9e, 9e, 10e, 10e, 12e, 12e, 13e, 14e, 17e, 20e, 20e, 23e, 24e, 25e, 29e et 30e jours).
3 fois à 1/300 (21e, 27e et 29e jours).
1 fois à 1/400 (9e jour).
5 fois à 1/500 (8e, 12e, 25e, 37e et 43e jours).
1 fois à 1/600 (15e jour).
2 fois à 1/750 (13e et 13e jours).
2 fois à 1/800 (10e et 17e jours).
5 fois à 1/1.000 (10e 13e, 25e, 27e et 30e jours).
1 fois à 1/3.000 (60e jour).
1 fois à 1/8.000 (16e jour).

Les taux faibles (1 p. 30 et 1 p. 50) sont surtout fréquents soit à un stade précoce de la maladie, et

LES	SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum). T	A	B		ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	1/50	1/0000	1/30			
	1/30	1/800	1/30			
	1/30	0	0			
	0	1/100	0			
	1/30	0	0			Méthode Chantemesse-Grimberg, 1 seul germe Para A.
	1/30	0	0			
	1/30	0	0			
	1/30	1/30	0			
	1/30	0	0			
	1/30	1/50	0			
	1/50	1/250	0			
	1/30	1/30	0			
	1/30	1/50	0			
	1/30	1/250	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	1/50	1/300	0			
	1/30	1/300	0			
	1/30	1/50	0			
	1/50	1/800	1/30			

dans plusieurs cas nous avons vu ces taux s'élever ultérieurement, soit au contraire chez des convalescents devenus apyrétiques. Nous analyserons plus complètement ces faits en étudiant simultanément les agglutinines A chez les paratyphoïdiques A ayant été soumis soit à la vaccination simple, soit à la vaccination triple.

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Il existait dans 51 cas sur 98, (52 p. 100) mais il a presque toujours été faible, ne dépassant 1 p. 50 que 13 fois, et 1 p. 100 que 5 fois; encore dans l'un de ces 5 cas (N° 30) la vaccination antityphique ne remontait-elle pas à plus de trois mois.

Les rapports de l'agglutinine T à l'agglutinine spécifique A sont portés dans le tableau suivant :

NUMÉROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine T	RAPPORT R T	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
86	1/30	1 à 266	16e	
90	1/30	1 à 26	10e	
89	1/50	1 à 20	10e	
98	1/50	1 à 16	17e	
56	1/250	1 à 12	60e	
49	1/50	1 à 12	15e	
48	1/50	1 à 12	12e	
72	1/100	1 à 9	27e	
39	1/30	1 à 8	6e	
75	1/30	1 à 6	9e	
44	1/250	1 à 6	9e	
97	1/30	1 à 5	21e	1 à 10 le 27e jour et 1 à 1,6 le 34e jour.
6	1/30	1 à 5	13e	
28	1/50	1 à 5	12e	
29	1/50	1 à 5	6e	
38	1/50	1 à 5	10e	
41	1/50	1 à 5	9e	
64	1/50	1 à 5	20e	
68	1/50	1 à 5	23e	
73	1/50	1 à 5	24e	
82	1/100	1 à 3	43e	
95	1/50	1 à 5	30e	
30	1/250	1 à 4	13e	Vaccination datant de 3 mois.
7	1/30	1 à 3	14e	
47	1/30	1 à 3	9e	
50	1/30	1 à 3	8e	
70	1/30	1 à 3	25e	
33	1/100	1 à 2,5	9e	
34	1/100	1 à 2,5	8e	
51	1/100	1 à 2,5	10e	Saturation : une seule agglutinine A.
66	1/100	1 à 2,5	17e	
10	1/50	1 à 2	12e	
77	1/50	1 à 2	43e	
78	1/50	1 à 2	30e	
45	1/250	1 à 2	8e	
94	1/30	1 à 1,6	10e	Vaccination datant de 3 mois.
23	1/30	1 à 1	6e	
96	1/30	1 à 1	19e	Devenant 1 à 1,6 le 25e et 1 à 8 le 29e jour.
24	1/50	1,6 à 1	10e	
36	1/50	1,6 à 1	9e	
43	1/50	1,6 à 1	8e	
53	1/100	2 à 1	11e	Saturation : une seule agglutinine A.

NUMÉROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine T	RAPPORT R T	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
54	1/100	3,3 à 1	9e	
20	1/30	1 à 1	9e	
40	1/30	1 à 1	9e	
76	1/30	1 à 1	7e et 14e	1 à 3,3 le 20e jour.
83	1/30	1 à 1	6e	1 à 1,6 le 11e, 1 à 2,5 le 23e, 1 à 6 le 29e, 1 à 2 le 34e, et disparaissant le 44e jour.
84	1/30	1 à 1	6e, 21e et 30e	Présence de 2 agglutinines spécifiques.
91	1/30	1 à 1	10e	
93	1/30	1 à 1	8e 13e 18e-24e	
74	1/250	80 à 1	17e	

On voit que 36 fois le taux de l'agglutinine correspondante au germe infectant (agglutinine A), a été supérieur au taux de l'agglutinine T, et que 15 fois le taux de T a été égal ou supérieur au taux de A. Parmi ces 15 séro-réactions, trois ont été pratiquées au début de la maladie, et des examens ultérieurs ont montré une prédominance de l'agglutinine A (nos 76, 83 et 96).

Dans les 12 cas restants le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique a toujours été faible : une fois seulement il a dépassé le taux de 1 p. 200 (n° 74) et aurait pu induire en erreur. Dans tous les autres cas, il était inférieur à 1 p. 200, et par conséquent sans valeur diagnostique. Il s'agissait sans doute d'agglutinines spécifiques typhiques, vestiges de la vaccination passée.

Nous n'avons pratiqué la saturation des agglutinines que dans deux de ces cas. Dans le cas 53 le résultat de cette épreuve a montré qu'il ne s'agissait nullement

d'une agglutinine spécifique mais d'une coagglutinine. Dans le cas 84 au contraire, deux agglutinines A et T étaient spécifiques.

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du paratyphique B existait dans 18 cas (18 p. 100). Il était habituellement faible (1/30 ou 1/50). Deux fois seulement il a atteint 1/100 et une fois 1/250.

Les rapports de l'agglutinine B à l'agglutinine A ont été les suivants :

NUMÉROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine B	RAPPORT R T	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
86	1/30	1 à 266	16e	
30	1/30	1 à 33	13e	
89	1/30	1 à 33	10e	
90	1/30	1 à 26	10e	
98	1/30	1 à 26	17e	
28	1/30	1 à 8	12e	
29	1/50	1 à 5	6e	
33	1/50	1 à 5	9e	
64	1/50	1 à 5	20e	
44	1/100	1 à 4	9e	
47	1/30	1 à 33	9e	
66	1/100	1 à 2,5	17e	
10	1/50	1 à 2	12e	
25	1/50	1 à 2	8e	
12	1/30	1 à 1	12e	
23	1/30	1 à 1	6e	
24	1/30	1 à 1	10e	
35	1/250	1 à 1	12e	

On voit que constamment le taux de l'agglutinine A a été plus élevé que celui de l'agglutinine B, sauf dans les 4 derniers cas ou ces taux étaient à égalité.

3° Maladies ayant reçu des injections de vaccin antityphique et antiparatyphique ou des injections de vaccin triple.

Nous en avons observé 42 cas pour lesquels nous avons fait 81 séro-réactions du 3e au 41e jour.

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A.*

L'agglutination pour le paratyphique A a été 10 fois négative.

1 fois aux 5e et 10e jours.
1 fois aux 6e et 10e jours.
1 fois aux 8e et 13e jours.
2 fois au 10e jour.
1 fois aux 9e, 15e, 20e et 25e jours.
1 fois aux 13e, 17e, 23e et 28e jours.
1 fois aux 25e, 35e et 40e jours.
1 fois aux 26e et 41e jours.
1 fois au 34e jour.

La proportion des réactions négatives est un peu plus élevée (23,8 p. 100) chez les malades soumis à la vaccination antityphoparatyphique que chez ceux qui n'ont été vaccinés que contre le bacille typhique (15 p. 100) bien que chez un grand nombre des malades ayant été soumis à la vaccination triple, l'agglutination a été recherchée plusieurs fois.

TAB

Infections à b

Malades inoculés soit avec les va

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic.	JOUR de la maladie.	HÉM CULT
1	10392 Mau..	23.1.1916	T (4), janv. 1914. T (4), janv. 1916. A B (1), 10 janv. 1916.	2 ans. Quelques jours. 13 jours.	13e	Par
2	10566 Jac...	21.1.1916	T (4), juin 1915. A B (2), janv. 1916.	7 mois. 5 jours.	5e	Par
3	11475 Ber...	27.1.1916	T (4), sept. 1915. A B (2), janv. 1916.	4 mois. 11 jours.	11e	Par
4	10081 Pic...	14.1.1916	T (2), mars 1915. T (2), juin 1915. A B (2), janv. 1916.	10 mois. 7 mois. 7 jours.	7e	Par
5	16743 Dug..	10.4.1916	T (3), déc. 1914. A B (3), mars 1916.	15 mois. 1 mois.	34e	Par
6	18640 Fau...	6.7.1916	T (3), fév. 1915. A B (3), fév. 1916.	17 mois. 5 mois.	15e	Par
7	18979 Bla...	25.7.1916 30.7.1916 4.8.1916 9.8.1916	T (4), juill. 1915. A B (4), déc. 1915.	12 mois. 7 mois.	9e 14e 19e 24e	Par
8	19125 Aun..	7.8.1916	T (3), nov. 1914. A B (4), avril 1916.	21 mois. 4 mois.	10e	Par
9	18997 Fen...	29.7.1916 3.8.1916 10.8.1916	T (3), mars 1915. A B (3), mai 1915.	16 mois. 14 mois.	7e 12e 19e	Par
10	19401 Gil...	10.8.1916 14.8.1196	T (4), oct. 1914. AB(4),janv.-fév.1916.	22 mois. 6 mois.	6e 10e	Par
11	19400 Cre...	7 8.1916 13.8.1916 18.8.1916 23.8.1916	T (4), avril-mai 1915. T A B (4), avril-mai 1916.	15 mois. 3 mois.	9e 15e 20e 25e	Par
12	19785 Car...	31.8.1916 5.8.1916	T (3), sept. 1915. A B (3), oct. 1915.	11 mois. 10 mois.	8e 13e	Par
13	19765 Pel...	29.8.1916 3.9.1916	T (4), nov. 1914. T (4), févr. 1915. A B (2), mai 1916.	21 mois. 18 mois. 3 mois.	5e 10e	Par

yphique A.
AB, soit avec le vaccin TAB.

LES	SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum). T	A	B		ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	1 1500	1 250	1 1500			Début brusque par malaise 6 heures après l'inject. de vaccin (1) A B, chez un malade fatigué depuis 2 mois.
	1 500	1 500	1 500			Début brusque par malaise immédiatement après l'injection de vaccin A B. (1)
	1 250	1 250	1 2000			Début brusque par malaise quelques heures après l'injection de vaccin A B. (1)
	1 250	1 50	1 500			Début brusque par malaise quatre heures après l'injection de vaccin A B. (1)
	0	0	0			
	0	1 500	0			
	1 50	1 30	0			
	1 50	1 30	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	1 30	1 30	0			
	1 30	1 250	0			
	1 30	0	1 30			
	1 100	0	0			Méthode Chantemesse-Grimberg : 1 seul germe Para A.
	1 30	0	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	1 30	0	0			
	1 30	0	0	Son bacille O	Une agglutinine spécifique T.	
	0	0	0			
	0	0	0			
	1 30	0	0			
	1 50	0	0			

ccin à l'éther.

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOURS de la maladie	HE CU
		8.9.1916				Pa
14	20636 Aud..	30.9.1916	T (3), oct. 1914.	23 mois.	11e	
			T A B (1), sept. 1916.	11 jours.		
		6.10.1916			16e	
15	20542 Cle...	26.9.1916	T (2), oct. 1914.	23 mois.	8e	Pa
			A B (3), mars 1915.	6 mois.		
		1.10.1916			13e	
16	20339 Fab...	22.9.1916	T (3) Déc. 1915	23 mois.	15e	Pa
			AB (3) Févr. 1916	8 mois.		
		30.9.1916			23e	
		7 10.1916			30e	
17	20442 Fou..	23.9.1916	T (1) avril 1915	16 mois.	8e	Pa
			TAB (3) juill. 1916	3 mois.		
		28.9.1916			13e	
		3.10.1916			17e	
		8.10.1916			23e	
		13.10.1916			28e	
18	21034 Jan...	13.10.1916	T (4) janv. 1915	21 mois.	10e	Pa
			AB (3) janv. 1916	9 mois.		
		20.10.1916			17e	
19	21123 Kov..	8.10.1916	TAB (3) mai-juin 1916.	4 mois.	10e	Pa
20	21138 Bar...	15.10.1916	T (4) mars 1915.	19 mois.	14e	Pa
			AB (3) avril 1916.	6 mois.		
21	21139 Mal...	16.10.1916	T (4) juin 1915.	16 mois.	15e	Pa
			AB (2) janv. 1916.	9 mois.		
22	21171 Gau..	19 10.1916	T (3) janv. 1915.	7 mois.	12e	Pa
			AB (2) mars 1916.			
23	21383 Cor...	26.10.1916	T (4) oct. 1915.	9 mois.	10e	Pa
			AB (3) janv. 1916.			
24	21386 End..	23.10.1916	TAB (2) sept. 1916.	6 semaines.	10e	Pa
25	21419 Fag...	28.10.1916	T (4) sept. 1914.	16 mois.	3e	Pa
			AB (4) janv. 1916.	9 mois.		
26	20633 Bob..	30.9.1916	T (4) mai 1915.	13 mois.	10e	Pa
			AB (3) juin 1916.	4 mois.		
		6.10.16			16e	
		25.10.1916			35e	
27	22088 Pri...	16.11.1916	TAB (3) en 1916.		7e	Pa
28	21133 Bel...	17.11.1916	T (3) juin 1915.	17 mois.	14e	Pa
			AB (1) juin 1916.	5 mois.		
29	22759 Hier..	9.12.1916	T (4) 1915.		22e	Pa
			TAB (4) août 1916.	4 mois.		
30	Mis..	30.7.1916	TAB (3) févr. 1916.	5 mois.	15e	
						à 2 r

ES	SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum). T	A	B		ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	1 250	1 400	1/100			
	1/3000	1 500	1 8000			Début brusque par malaise le jour de l'injection T A B (1 cmc.5 de vaccin à l'éther).
	1 3000	1 1000	1 1000			
	0	0	0			
	1 30	1 300	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	0	1 50	0			
	0	0	0			
	0	0	0			
	1 30	0	0			
	0	0	0			
	1 30	1/100	1 30			
	1/30	1/250	1 30			
	1/30	1/800	1 30			
	1/250	1/300	1 50			
	1/100	1/400	1 100			
	1/30	1/1000	0			
	0	0	1 30			
	1/800	1/400	1 50			Début brusque au cours des vaccinations.
	1 30	1/900	1 300			3e jour d'une recrudescence.
	1/300	1/300	1 50	Urines 0	2 agglutinines spécifiques T et A.	
	1/300	1/300	1 50			
	1/300	1/300	0		2 agglutinines spécifiques T et A.	Quitte l'hôpital guéri au 35e jour.
	0	1/100	1 30			
	1/30	1/300	1 30			
	1/30	1/500	1/50			
	0	1/250	1 50	Gaertner 0.		Pleurésie interlobaire droite séro-fibrineuse à bacille paratyphique A, et à bacille alcaligènes isolés le 24 août. Inoculation au cobaye négative.

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOUR de la maladie	C
		24.8.1916			40e	
31	22275 Min..	7.11.1916	T (4), mai 1915. A B (3), janv. 1916.	10 mois.	10e	F
		22.11.1916			25e	
		2.12.1916			35e	
		7.12.1916			40e	
32	22276 Vau..	7.11.1916	T (3), déc. 1914. T (3), juin 1915.	23 mois. 17 mois.	11e	F
		22.11.1916	A B (4), juin 1916.	5 mois.	26 e	
		7.12.1916			41e	
33	18707 Hen..	1.7.1916	T (4), nov. 1914. A B (3), fév. 1916.	20 mois. 5 mois.	23e	F
		8.7.1916			30e	
		13.7 1916			35e	
		18.7.1916			40e	
34	18907 Man..	16.7.1916	T (4), fév. 1915. A B (4), mars 1916.	17 mois. 5 mois.	17e	F
		19.7.1916			20e	
		24.7.1916			25e	
		31.7.1916			32e	
35	19280 Sch..	10.8.1916	T (4), juin 1916. A B (2), fév. 1916.	14 mois. 6 mois.	7e	N
		30.8.1916			27e	F
		4.9.1916			32e	
		9.9.1916			37e	
36	20169 Mic..	20.9.1916	T (4), déc. 1914. AB (3), janv.-fév. 1916	25 mois. 7 mois.	15e	F
		30 9.1916			25e	
37	20052 Cha..	15.9.1916	T (4), sept. 1915. A B (3), déc. 1915.	12 mois. 9 mois.	12e 23e	F
		26.9.1916				
38	20543 Bou..	26.9.1916	T (4), déc. 1914. A B (3), mars 1916.	21 mois. 6 mois.	16e	F
		3.10.1916			23e	
39	20551 Fav..	28.9.1916	T (4), sept. 1915.	12 mois.	24e	F
		3.10.1916	A B (3), janv. 1916.	8 mois.	29e	
40	20817 Le C..	6.11.1916	T (4), janv. 1915. A B (3), fév. 1916.	21 mois. 8 mois.	21e	F
41	17253 Mag..	7.6.1916	A B (3), mars 1916.	3 mois.	11e	F
42	18269 Mat..	4.7.1916	A B (3), mars 1916.	3 mois.	7e 12e 18e	F

LLES	AGGLUTINANT (taux maximum). T	A	B		ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
	0	1/500	1/30			Pouvoir agglutinant du liquide pleural : T — 1/30 A + 1/250 + 1/30. Le sérum prélevé le 24 octobre agglutine le bacille alcaligènes à 1 p. 100.
	1/30	0	1/30			
	1/30	0	1/30			
	1/30	0	0			Guérison. En émulsion bouillon T + 1/30 A + 1/250 B — 1/30.
	0	0	0			Phlegmatia alba dolens ayant débuté le 18/11.
	0	0	0			Guérison. Emulsion en bouillon T — 1/30 A + 1/30 B — 1/30.
)	1/30	1/800	1/100	Urines 0		
	1/30	1/800	1/100			
	0	1/3000	1/50			
	0	0	1/30			
	1/30	0	0			
	0	0	0			
	0	1/30	0			
	0	0	0			
	1/30	0	0			
	1/30	0	0			
	0	1/250	0			
	1/30	1/30	0			
	1/50	1/300	0			
	0	1/100	1/30			
	0	1/30	1/50			
	1/30	1/250	1/50			
	0	0	0			
	1/30	1/400	1/30			
	0	1/250	0			
	0	0	1/30			
	1/30	1/30	0			
	1/30	1/30	0			
	1/30	1/100	0			

Par des examens répétés nous avons noté l'apparition de l'agglutinine.

1 fois du 8e au 13e jour;
1 fois du 10e au 15e jour;
1 fois du 20e au 25e jour;
1 fois du 23e au 30e jour;
1 fois du 24e au 29e jour;
1 fois du 32e au 37e jour;
et sa disparition.
1 fois du 12e au 19e jour;
1 fois du 14e au 19e jour,
1 fois du 35e au 40e jour;

L'agglutination a été positive dans 32 cas, les taux maximum variant de 1 p. 30 à 1 p. 3.000.

8 fois à 1 p. 30 (7e, 7e, 9e, 12e, 14e, 15e, 16e et 25e jours);
2 fois à 1 p. 50 (7e et 30e jours);
4 fois à 1 p. 100 (7e, 10e, 18e et 23e jours);
8 fois à 1 p. 250 (11e, 12e, 13e, 15e, 17e, 21e, 23e, 37e jours);
7 fois à 1 p. 300 (10e, 13e, 14e, 14e, 16e, 25e et 35e jours);
4 fois à 1 p. 400 (10e, 15e, 15e et 29e jours);
4 fois à 1 p. 500 (11e, 15e, 22e et 40e jours);
3 fois à 1 p. 800 (10e, 23e et 30e jours);
1 fois à 1 p. 900 (3e jour d'une recrudescence);
2 fois à 1 p. 1.000 (12e et 16e jours);
1 fois à 1 p. 1.500 (5e jour);
1 fois à 1 p. 3.000 (35e jour).

Ces chiffres ne diffèrent pas sensiblement de ceux obtenus chez les malades vaccinés contre T seulement. Ici comme pour les premiers nous voyons que dans plus des 3/4 des cas le taux limite d'agglutination atteint ou dépasse 1 p. 50 et que dans les 2/3 environ des cas il dépasse 1 p. 200.

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique existait 30 fois sur 42, soit dans 71 p. 100 des cas, mais

ici encore, il était presque toujours faible, sauf lorsque la vaccination était récente :

Les rapports de l'agglutinine T à l'agglutinine A ont été les suivants :

NUMÉROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine T.	RAPPORT R. T.	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
22	1/30	1 à 33	12e	
25	1/30	1 à 30	2e	
19	1/30	1 à 26	10e	
33	1/30	1 à 26	23e et 30e	Disparition de l'agglutinine T le 35e jour.
29	1/30	1 à 16	22e	
39	1/30	1 à 13	29e	
15	1/30	1 à 10	13e	
28	1/30	1 à 10	28e	
38	1/30	1 à 8	23e	
21	1/100	1 à 4	15e	
18	1/30	1 à 3,3	10e	
2	1/500	1 à 3	5e	5e jour après une injection de vaccin A B.
20	1/250	1 à 1,5	14e	
3	1/250	1 à 1	11e	11e jour après une injection de vaccin A B.
9	1/30	1 à 1	7e	1 à 8 le 12e jour.
26	1/300	1 à 1	10e 16e et 35e	2 agglutinines spécifiques.
36	1/30	1 à 1	15e	1 à 6 le 25e jour.
42	1/30	1 à 1	7e et 12e	1 à 3,3 le 18e jour.
5	1/50	1,6 à 1	9e et 14e	
24	1/800	2 à 1	10e	Malade en cours de vaccination.
1	1/1500	6 à 1	13e	13e jour après une injection de vaccin A B
4	1/250	5 à 1	7e	7e jour après une injection de vaccin A B.
14	1/3000	6 à 1	11e	11e jour après une injection de vaccin T A B. 5 jours après R A = 3 à 1.
11	1/30	1 à 1	20e et 25e	
13	1/30	1 à 1	5e	1 à 1,6 le 15e j.
17	1/30	1 à 1	23e	
31	1/30	1 à 1	25e et 40e	
34	1/30	1 à 1	17e	T — 1/30, A + 1/30, le 25e jour.
35	1/30	1 à 1	27e et 32e	T — 1/30, A + 1/250, le 37e jour.
10	1/100	3,3 à 1	6e	

Dix-sept fois par conséquent l'agglutinine T a été égale ou supérieure à l'agglutinine A. De ces 17 cas, il en est 5 seulement (N^{os} 3, 26, 24, 1 et 14) pour lesquels le taux de l'agglutinine T atteignait 1/200, et nous savons que chez les malades soumis à la vaccination, on ne peut tenir compte que des agglutinations supérieures à ce taux. Dans les cas 3, 24, 1 et 14 la vaccination était en cours et la dernière injection ne datait que de quelques jours; enfin dans le cas 26, où à trois reprises les 10^{e}, 16^{e} et 35^{e} jours, le taux agglutinatif était le même à 1/300 pour T et pour A, l'épreuve de la saturation des agglutinines a montré qu'il y avait deux agglutinines spécifiques : même en l'absence de confirmation bactériologique, l'élévation persistante des deux agglutinines T et A nous permet de penser qu'il s'agissait en réalité d'une infection mixte.

En aucun cas, chez ces malades précédemment soumis à la vaccination triple, le séro-diagnostic n'aurait donc donné, du fait du pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis du bacille typhique, une réponse en désaccord avec les résultats de l'hémoculture.

c) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B existait 25 fois sur 42, soit dans 59,5 p. 100 des cas. Il a presque toujours été faible, égal à 1/30 ou 1/50, sauf dans quelques cas où la vaccination était toute récente, ainsi que le montre le tableau suivant :

NUMÉROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine B.	RAPPORT R T	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
19	1 30	1 à 26	10e	
39	1/30	1 à 13	29e	
28	1 30	1 à 10	14e	
29	1/50	1 à 10	22e	
24	1/50	1 à 8	10e	Malade en cours de vaccination.
33	1 100	1 à 8	23e et 30e	1 à 60 le 35e jour, A — 1/30, B + 1/50 le 40e jour.
26	1 50	1 à 6	10e et 16e	B — 1/30 le 35e jour.
20	1 50	1 à 6	14e	
30	1 50	1 à 5	15e	et 1 à 16 le 40e jour.
38	1 50	1 à 5	23e	1 à 1,6 le 16e jour.
13	1 100	1 à 4	15e	
21	1 100	1 à 4	15e	
18	1 30	1 à 3,3	10e	1 à 8 le 17e jour.
27	1 30	1 à 3,3	7e	
37	1 30	1 à 3,3	23e	
2	1 500	1 à 3	5e	5e jour après une injection de vaccin A B.
25	1 300	1 à 3		
31	1 30	1 à 1	25e et 35e	
1	1 1500	6 à 1	13e	13e jour après une injection de vaccin A B.
3	1 2000	8 à 1	11e	11e jour après une injection de vaccin A B.
4	1 500	10 à 1	7e	7e jour après une injection de vaccin A B.
14	1 8000	16 à 1	11e	11e jour après une injection de vaccin T A B, 1 à 11e le 16e jour.
9	1 30	1 à 1	19e	7e jour avant : A + 1/250, B + 1/30.
23	1 30	1 à 1	10e	
41	1 30	1 à 1	11e	

Ainsi, chez les sujets soumis aux vaccinations T et AB ou TAB, le taux du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille paratyphique B a sept fois été supérieur au taux du pouvoir agglutinant vis-à-vis du paratyphique A, bacille infectant. De ces 7 cas, il en est 4 (Nos 1, 3, 4 et 14) pour lesquels l'agglutinine B atteignait ou dépassait le taux de 1 p. 100, et dans ces 4 cas, la dernière injection vaccinale datait seulement de 7, 11, 11, et

13 jours. Dans les 3 autres cas, le taux du pouvoir agglutinant vis-à-vis du paratyphique B est inférieur à 1 p. 100 et par conséquent sans valeur chez des sujets soumis à la vaccination antiparatyphique. En aucun cas on n'aurait commis d'erreur, du fait des agglutinines B, si l'on avait considéré comme légitime l'agglutinine dominante, à condition de ne pas accorder de signification aux agglutinations du paratyphique B de taux inférieur à 1/100, et de ne pratiquer le sérodiagnostic que chez des individus vaccinés depuis plus de deux mois.

Si maintenant nous récapitulons la totalité de nos observations d'infection à bacille paratyphique A, et que nous recherchions la proportion des résultats utilisables pour le diagnostic, concordants ou discordants avec les résultats de l'hémoculture, nous obtenons les chiffres suivants :

1° Non vaccinés

Réponses utilisables et justes : 22 sur 28 cas, soit 78 p. 100.

Réponse fausse 0.

Réponses inutilisables : 6 sur 28 cas, soit 22 p. 100.

Avant le 10e jour la proportion de réponses utilisables serait de 67 p. 100.

2° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique.

La dernière injection vaccinale remontant à plus de deux mois nous avons obtenu pour 93 cas ;

Réponses utilisables et justes 64 sur 93 cas, soit 69 p. 100.

Réponse utilisable et fausse : 1 sur 93 cas, soit 1 p. 100.

Réponses inutilisables : 29 sur 93 cas, soit 31 p. 100.

Avant le 10e jour de la maladie le pourcentage des réponses utilisables est seulement de 49 p. 100.

3° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique et antiparatyphique.

La dernière injection vaccinale remontant à plus de deux mois, et pour 35 cas :

Réponses utilisables et justes : 22 sur 35 cas, soit 63 p. 100.

Réponse utilisable et fausse 0.

Réponses inutilisables : 13 sur 35 cas, soit 37 p. 100.

Avant le 10e jour de la maladie le pourcentage des réponses utilisables est de 18 p. 100.

Dans les travaux qui ont paru sur cette question, on voit habituellement insister sur l'apparition tardive du pouvoir agglutinant pour le bacille paratyphique A. Si nous appliquons les règles précédemment énoncées, nous trouvons que la proportion des agglutinines utilisables sans risque d'erreur, est la suivante pour des séro-réactions faites pendant les dix premiers jours de la maladie :

Infections à bacille typhique 50 p. 100 (pour 24 S. D.).
» » paratyphique A 53 p. 100 (pour 77 S. D.).
» » » B 73 p. 100 (pour 15 S. D.).

Ces chiffres suffisent à montrer que, dans les pre-

miers jours de la maladie on pourrait utiliser les résultats de la séro-réaction au moins aussi souvent dans les infections à paratyphique A que dans les typhoïdes éberthiennes, et un peu moins souvent que dans les infections à paratyphique B ; mais le nombre d'observations que nous possédons de ces dernières est trop faible pour que nous puissions émettre, en ce qui les concerne une opinion ferme.

La proportion des agglutinations utilisables du 1er au 10e jour dans les infections A n'est relativement faible que chez les sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique. En raison de l'élévation des taux maxima exigibles, elle n'atteint chez ces malades que 18 p. 100 des cas, alors qu'elle est de 49 p. 100 chez les vaccinés T et de 67 p. 100 chez les non vaccinés. D'ailleurs, chez les vaccinés T. A. B, la proportion des séro-réactions utilisables dans les 10 premiers jours est également faible (28 p. 100) pour les typhoïdes éberthiennes.

Pour l'ensemble des infections à bacille paratyphique A, on trouve que 25 p. 100 environ des réponses auraient pu être données dès la fin du 1er septenaire, et 80 p. 100 dès la fin du 2e. Dans 20 p. 100 des cas seulement il eût fallu attendre plus longtemps pour que la réponse soit valable. S'il est donc exact de dire que, le plus souvent, c'est à la fin du 2e septenaire que les taux agglutinatifs deviennent élevés, on voit cependant que le nombre des cas dans lesquels le séro-diagnostic est possible dès le début du 2e ou la fin du 1er septenaire n'est pas négligeable.

On a dit aussi que dans les infections à paraty-

phique A le taux du pouvoir agglutinant du sérum était faible le plus souvent : Bryon et Kayser en particulier l'ont trouvé habituellement égal à 1 p. 100 ou 1 p. 200, et une fois seulement égal à 1 p. 1.000. Pour Cade et Vaucher, les taux de 1 p. 1.000 et 1 p. 2.000 ne se rencontreraient que dans la paratyphoïde B.

Nous avons trouvé que chez les non vaccinés, sur 28 agglutinations le taux limite a atteint ou dépassé : 22 fois 1 p. 100, 10 fois 1 p. 500, 5 fois 1 p. 1.000.

Chez les vaccinés T, sur 100 agglutinations, le taux limite a atteint ou dépassé : 63 fois 1 p. 100, 17 fois 1 p. 500, et 7 fois 1 p. 1.000.

Chez les vaccinés T. A. B., sur 46 agglutinations le taux limite a atteint ou dépassé : 36 fois 1 p. 100, 12 fois 1 p. 500, et 4 fois 1 p. 1.000.

Autrement dit, pour la totalité des infections à paratyphique A, le taux de 1 p. 100 a été atteint ou dépassé dans 70 p. 100, soit environ dans les 2/3 des cas, le taux de 1 p. 500 dans près de 23 p. 100 des cas et le taux de 1 p. 1.000 dans plus de 9 p. 100 des cas. Le taux de 1 p. 8.000 a été atteint deux fois et celui de 1 p. 15.000 une fois.

Ce qui frappe surtout dans les paratyphoïdes A, que les malades aient ou non été vaccinés, et quelle qu'ait été la nature de la vaccination, c'est la variabilité de l'époque d'apparition et de disparition du pouvoir agglutinant spécifique : nous avons constaté son existence à des taux élevés dès la fin du 1er septenaire et noté le taux de 1 p. 1.500 dès le 5e jour. Inversement, il peut n'apparaître que le 23e jour. Dans le cas suivant, son

apparition coïncide avec la défervescence. 18.270 Mon... (Vacciné T) :

Fièvre paratyphoïde A de forme sérieuse. Hémoculture positive le 4e jour. Température dépassant 39° du 4e au 11e jour. Oscillations entre 38° et 39° du 12e au 24e jour. Défervescence du 24e au 27e jour. Agglutination du paratyphique A négative à 1 p. 30 les 6e, 11e et 17e jours; positive à 1/250 le 23e jour, à 1 p. 300 le 29e jour, à 1 p. 100 le 34e jour, et à 1 p. 30 seulement, le 44e jour.

L'agglutinine peut n'apparaître qu'au moment d'une rechute, comme chez les deux malades suivants :

18.342 Ban... (Vacciné T) :

Fièvre paratyphoïde A légère. Hémoculture positive le 7e jour de la maladie. Température oscillant entre 39 et 40° du 7e au 13e jour. Défervescence le 14e jour. Séro-diagnostic négatif deux fois le 8e et le 15e jours. A partir du 18e jour, réascension de la température qui atteint 40° le 20e jour : à ce moment seulement le séro-diagnostic devient positif à 1 p. 100, mais dès le 26e jour il est redevenu négatif.

19.280. Sch... (Vacciné T + AB) :

Fièvre paratyphoïde A légère : défervescence le 16e jour. Rechute à partir du 21e jour. Séro-diagnostic négatif le 27e et 32e jours, positif seulement le 32e jour (1 p. 250).

L'époque à laquelle le pouvoir agglutinant baisse en perdant toute signification, ou même disparaît complètement est aussi des plus variables : parfois des agglutinations se maintiennent très longtemps à des taux

élevés (1 p. 3.000 au 60e jour, 1 p. 500 au 40e jour, 1 p. 300 au 35e jour) alors que d'autres fois tout pouvoir agglutinatif disparait dès le 15e ou le 18e jour.

La période pendant laquelle, au cours des infections paratyphiques A, la séro-réaction est valable, varie donc d'un cas à l'autre, mais le plus souvent elle ne dure que quelques jours. Parmi celles de nos séro-réactions qui sont négatives, ou n'atteignent qu'un taux insignifiant, il en est un certain nombre faites de bonne heure, ou tardivement au contraire, et pour lesquelles le taux limite trouvé ne correspond pas au taux maximum que l'on aurait sans doute obtenu si l'on avait pratiqué l'épreuve en pleine période d'infection, en pratique entre le 10e et le 25e jour.

Tableau XII : N° 56 A + 1/50 : 30e jour, convalescent : 7e jour d'apyrexie.

— N° 59 A + 1/50 : 27e » » 4e

— N° 79 A + 1/50 : 40e » » 20e

— N° 81 A + 1/50 : 45e » » 15e

— N° 76 A + 1/30 : 14e » agglutination positive à 1/100 le 20e jour. Chute à 1/30 les 26e, 41e et 50e jours.

— N° 83 A + 1/50 le 11e et A + 1/30 le 17e jour, agglutination positive à 1/250 le 29e, à 1/300 le 29e, à 1/100 le 34e et chute à 1/30 le 44e jour.

— N° 96 A + 1/30 le 19e, et A + 1/50 le 24e jour. Agglutination positive à 1/250 le 29e jour.

— N° 97 A + 1/50 le 34e jour. Agglutination positive à 1/300 le 21e et 27e jour.

Tableau XIII : N° 9 A + 1/30 : 7e jour. Agglutination positive à 1/250 le 12e et négative à 1/30 le 19e jour.

— N° 36 A + 1/30 : 15e jour. Agglutination positive à 1/300 le 25e jour.

— N° 38 A + 1/30 : 16e jour. Agglutination positive à 1/250 le 23e jour.

— N° 42 A + 1/30 : 7e et 12e jours. Agglutination positive à 1/100 le 18e jour.

En répétant les épreuves de cinq en cinq jours, on évite de laisser passer la période parfois éphémère pendant laquelle le pouvoir agglutinant est valable.

Enfin, sur nos 168 cas d'infections à bacille paratyphique A, une fois seulement, chez les malades dont la dernière injection vaccinale remontait à plus de deux mois la séro-réaction eut donné un résultat erroné, bien que l'agglutination ait atteint un taux considéré par nous comme valable. Le pourcentage d'erreur possible est donc extrêmement faible, inférieur à 1 p. 100.

III. — Infections à bacille paratyphique B.

Nous en avons 37 cas avec 55 séro-réactions. Ils se répartissent en :

5 cas chez les non vaccinés.

29 cas chez les malades ayant reçu des injections de vaccin T.

3 cas chez les malades ayant reçu des injections de vaccin T et AB ou TAB.

TABL

Infections à bacille paratyphiqu

	NOMS	DATE des examens	JOUR de la maladie	HÉMO-CULTURE	SELLE
1	11903 Dur.....	4.2.16	8e	Para B.	
2	11923 Rol.....	13.2.16	4e	Para B.	
3	9229 Lai.....	6.1.16	13e	Para B.	
4	11140 Gir.....	1.1.16	32e	Para B.	
5	16086 Ant.....	25.4.16	19e	0	Para B

1° Non vaccinés :

Le tableau XIII montre que le séro-diagnostic a été négatif une fois au 8e jour de la maladie, et que chez nos quatre autres malades, l'agglutination était positive à 1 p. 100, 1 p. 300, 1 p. 500 et 1 p. 5.000.

Une fois seulement (Cas N° 4) nous avons observé une agglutination concomitante pour les bacilles T et A au taux de 1 p. 100 et le rapport R T était de 1 à 3. L'épreuve de la saturation des agglutinines a montré dans ce cas que l'agglutinine B était seule spécifique. Enfin dans le cas 5, le sérum était agglutinant au faible taux de 1 p. 50 pour le paratyphique A, le rapport RT étant de 1 à 100.

2° Malades ayant été soumis a la vaccination T

Nous en avons réuni (Tableau XIV) 29 cas avec 47 séro-réactions, faites du 5e au 39e jour. Nous leur avons ajouté un cas de septicémie à bacille de Gaertner (N° 30)

des non-vaccinés.

	SÉRO-DIAGNOSTIC (Taux maximum)			ÉPREUVES de la saturation des agglutinines	REMARQUES
	A	B			
)	0	0			
)	0	1/500	Gaertner 1/30		
)	0	1/100			
00	1/100	1/300		Une seule agglutinine spécifique B.	
	1/50	1/5000			Etat typhique grave avec éruptions abondantes de taches rosées papuleuses. Trois hémocultures négatives.

T

Infections
Malades

NUMÉROS d'ordre.	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOUR de la maladie.	C
1	17253 Mer..	9.6.16	T (3), oct. 1915.	8 mois.	9e	
2	17186 Tri...	6.6.16	T (4), janv. 1915.	18 mois.	7e	P
3	11425 Gui ..	28.1.16	T (4), févr. 1915.	11 mois.	8e	P
4	10875 Qué..	22.1.16	T (4), janv. 1916.	12 mois.	8e	P
					19e	
5	9656 Tro ..	8.1.16	T (4), 14 janv. 1915.	12 mois.	11e	P
6	10395 Eyr ..	12.1.16	T (4), mai 1915.	8 mois.	11e	P
7	8301 Yod..	26.2.15	T (4), août 1915.	3 mois.	11e	P
8	11807 Fru ..	8.2.16	T (4), nov. 1914.	15 mois.	9e	P
9	6382 Che ..	8.9.15	T (4), janv. 1915.	8 mois.	5e	P
10	6169 Beg .	31.8.15	T (2), mars 1915.	5 mois.	8e	P
11	6124 Rou ..	29.8.15	T (6), avril 1915.	4 mois.	14e	P
12	7983 Gui...	28.2.15	T (4), mars 1915.	9 mois.	8e	P
					14e	
					16e	
					22e	P
13	8176 Ram...	30.2.15	T (4), janv. 1915.	10 mois.	15e	P
14	10387 Dom..	5.1.16	T (4), avril 1915.	9 mois.	20e	P
15	7786 Ber...	15.2.15	T (4), juin 1915.	10 mois.	23e	P
16	8111 Bai...	28.2.15	T (4), mars 1915.	9 mois.	18e	
17	16087 Per...	25.6.16	T (1), févr. 1915.	13 mois.	24e	
18	7090 Le M.	7.10.15	T (3), févr. 1915.	8 mois.	39e	P
19	18387 Dor...	1.7.16	T (4), juillet 1915.	11 mois.	9e	P
20	7825 Rou ..	9.11.15	T (4), juillet 1915.	4 mois.	6e	P
21	8160 Gou ..	13.11.15	T (4), mai 1915.	6 mois.	17e	P
22	18273 Lay ..	15.4.16	T (3), févr. 1915.	16 mois.	11e	P
		20.4.16			16e	
		25.4.16			21e	
		1.5.16			27e	

hique B.
vaccin T.

SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum).				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines	REMARQUES
T	A	B			
0	0	1/300			
0	0	1/50			
1/100	1/30	1/1500			
1/250	0	1/400			
1/250	0	1/1000			
1/250	0	1/1500			
1/250	0	1/1000			
0	0	1/250			
0	0	0	Gaertner 0		
0	0	0	Son microbe 0		
1/30	0	1/100	Son microbe 1/100		
0	1/30	1/150	Son microbe 1/200		
				Deux agglutinines spécifiques T et B.	
1/500	0	1/500			Infection mixte à bacilles typhique et paratyphique B.
1/1000	0	1/1500			
1/1500	0	1/5000			
1/1000	0	1/2000		Une seule agglutinine spécifique B.	
1/250	0	1/2000			
1/250	0	1/1000			
1/500	0	1/13000		Une seule agglutinine spécifique B.	
1/50	0	1/4000			Etat typhique léger. Deux hémocultures négatives.
0	1/500	1/1100			Convalescent, apyrétique depuis 8 jours au moment du S. D.
1/50	0	1/300	Gaertner 1/30		
1/50	0	1/1000			
0	0	1/1000			
1/30	1/250	1/100	Gaertner 1/30		
1/30	1/250	1/100		Une seule agglutinine spécifique B.	
1/30	0	1/900	0		
	0	1/700	0		

NUMEROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	PERIODE separant la vaccination du séro-diagnostic	JOUR de la maladie	L CU
23	18868 Hal...	12.7.16 18.7.16 27.7.16	T (4) juin 1915	13 mois.	19e 25e 31e	P
24	18976 Rib...	26.7.16	T (4) Nov. 1914	19 mois.	8e 13e	P
25	18912 Lan ..	23.7.16 28.8.16 2.8.16 7.8 16 12.8.16	T (4) juill. 1915	12 mois.	12e 17e 22e 27e 32e	P
26	19958 Dar...	10.9.16	T (2) nov. 1914	22 mois.	8e	P
27	13297 Her...	20.3.16	T (1) juill. 1915	8 mois.	33e	P
28	19405 Roll..	17.8.16 22.8.16 27.8.16	T (4) sept. 1915	11 mois.	16e 21e 26e	P
29	19296 Jol...	13.8.16 18.8.16 21.8.16 25.8.16	T (4) sept. 1915	11 mois.	7e 12e 15e 19e	P
30	10554 Bla...	18.1.16	T (4) janv. 1915	12 mois.	7e 15e 20e	Ga

chez un malade ayant reçu douze mois auparavant quatre injections de vaccin antityphique, et chez lequel la séro-réaction a été positive pour le bacille de Gaertner à 1 p. 30, et seulement au 20e jour de la maladie. Le bacille typhique était également agglutiné au taux de 1 p. 30 au 15e et au 20e jour.

SÉRO-DIAGNOSTIC (taux maximum).				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines.	REMARQUES
T	A	B			
0	0	1/1000			
0	0	1/1000			
0	0	1/2000			Quitte l'hôpital convalescent.
1/30	0	0			
0	0	1/400			
0	0	0			
1/30	0	1/300			
0	0	1/400			
0	0	1/400			
0	0	1/400			Quitte l'hôpital convalescent.
1/30	0	1/100			
1/100	0	1/2000	Gaertner 0		Para B authentifié mais ne noircissant pas le Plomb.
0	0	1/100			
0	0	1/250			
0	0	1/300			Quitte l'hôpital convalescent.
1/100	0	1/100			Méthode Chantemesse et Grimberg 1 seul germe Paratyphique B.
1/500	0	1/300			
1/300	0	1/250			
1/300		1/400		2 agglutinines spécifiques T et B	
1/30	0	0	Son microbe 1/30		Septicémie à bacille de Gaertner.
1/30	0	0	Son microbe 1/50 Gaertner 1/30		

a) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique B.*

Deux fois seulement le pouvoir agglutinatif a été négatif pour le paratyphique B, au 5e et au 9e jour, et pour un seul examen. Dans 2 autres cas, le pouvoir agglutinatif, inférieur à 1/30 au premier examen seulement, avait atteint cinq jours plus tard un taux élevé. Dans

tous les autres cas, l'agglutination était positive à des taux variant de 1/50 à 1/13.000.

1 fois à 1 p.	50	(7e jour)
6 fois à 1 p.	100	(7e, 8e, 8e, 11e, 16e et 16e jours)
1 fois à 1 p.	150	(14e jour)
3 fois à 1 p.	250	(11e, 15e et 21e jours)
4 fois à 1 p.	300	(9e, 9e, 17e et 26e jours)
6 fois à 1 p.	400	(8e, 13e, 19e, 22e, 27e et 32e jours)
2 fois à 1 p.	500	(12e et 14e jours)
1 fois à 1 p.	700	(27e jour)
1 fois à 1 p.	900	(21e jour)
7 fois à 1 p.	1.000	(6e, 11e, 17e, 19e, 19e, 23e et 25e jours)
1 fois à 1 p.	1.100	(39e jour)
3 fois à 1 p.	1.500	(8e, 11e et 16e jours)
4 fois à 1 p.	2.000	(15e, 20e, 33e et 34e jours)
1 fois à 1 p.	4.000	(24e jour)
1 fois à 1 p.	5.000	(22e jour)
1 fois à 1 p.	13.000	(18e jour)

Ces taux sont, dans l'ensemble, plus élevés que ceux que nous avons trouvés pour la paratyphoïde A. Huit fois seulement le pouvoir agglutinatif a été inférieur à 1 p. 250, et de ces 8 épreuves, 4 correspondent à des séro-diagnostics faits avant le 10e jour de la maladie.

Nous n'avons noté que deux fois l'apparition de l'agglutinine B : une fois entre le 8e et le 13e, et une fois entre le 12e et le 17e jour; en revanche, nous n'avons pu, malgré des examens répétés de cinq en cinq jours, surprendre le moment de la disparition du pouvoir agglutinant du sérum pour le paratyphique B, bacille infectant. Alors que les malades quittaient l'hôpital convalescents, le taux de l'agglutinine B persistait à un taux élevé, sans tendance à la diminution.

b) *Pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique.*

Il existait dans 19 cas sur 29, soit dans 65 p. 100 des cas environ. — Le tableau montre suivant les rapports de taux de l'agglutinine T et de l'agglutinine B (rapport R T).

NUMEROS d'ordre	TAUX de l'agglutinine B.	RAPPORT R T	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
27	1 100	1 à 2000	33e	
17	1 50	1 à 80	24e	
16	1 500	1 à 26	18e	1 agglutinine spécifique.
20	1 50	1 à 20	6e	
3	1 100	1 à 15	8e	
25	1 30	1 à 10	17e	Disparition du pouvoir agglutinatif vis-à-vis de T à partir du 22e jour.
14	1 250	1 à 8	20e	
5	1 250	1 à 6	11e	
19	1 50	1 à 6	9e	
6	1/250	1 à 4	11e	
15	1/250	1 à 4	23e	
10	1 30	1 à 3.3	8e	
22	1 30	1 à 3.3	11e et 16e	Rapport de 1 à 30 le 21e jour et disparition du pouvoir agglutinatif vis-à-vis de T le 27e j.
26	1 30	1 à 3,3	8e	
13	1/1000	1 à 2	15e	Une seule agglutinine spécifique B.
4	1/250	1 à 4,6	8e	Rapport devenant 1 à 4 le 19e jour.
12	1/500	1 à 1	14e	Rapport devenant 1 à 1,5 le 16e et 1 à 3.3 le 22e jonr. Deux agglutinines spécifiques : infection mixte T + B.
29	1 100	1 à 1	7e et 12e	Rapport devenant 1,2 à 1 le 15e et 1 à 1,3 le 19e jour. 2 agglutinines spécifiques T et B.
24	1 30	1 à 1	8e	Pouvoir agglutinatif pour T disparaissant dès le 13e jour, alors que le taux agglutinatif pour B monte à 1 p. 400.

On voit que dans 16 cas sur 19 l'agglutinine B a été de'mblée supérieure à l'agglutinine T. Dans un seul des

trois cas restants (N° 12) le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique est supérieur au taux de 1 p. 200 : il s'agit de l'infection mixte à bacilles typhique et paratyphique B déjà signalée. — Dans les deux autres cas (N^{os} 29 et 24), le taux de l'agglutinine T (1 p. 100 et 1 p. 30) est trop faible pour que l'on en tienne compte, puisqu'il s'agit d'individus vaccinés contre le bacille typhique. — D'ailleurs l'épreuve de la saturation des agglutinines a montré dans le cas 29 l'existence de deux agglutinines spécifiques de taux élevé, et l'hypothèse d'une infection mixte est très vraisemblable; dans le cas 24 le pouvoir agglutinatif vis-à-vis de T a disparu cinq jours après le 1er examen, alors que le taux limite pour B montait à 1 p. 400.

Jamais, par conséquent, du fait du pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique, le séro-diagnostic n'aurait donné de résultat discordant avec celui de l'hémoculture, si l'on n'avait tenu compte que de l'agglutinine du taux le plus élevé, à la condition de considérer comme sans valeur les agglutinations du bacille T inférieures au taux de 1 p. 200.

c) *Pouvoir agglutinatif a l'égard du bacille paratyphique A*

NUMERO d'ordre	TAUX de l'agglutinine A.	RAPPORT $\frac{A}{T}$	JOUR de la maladie	OBSERVATIONS
3	1/30	1 à 50	8e	
11	1/30	1 à 5	14e	
18	1/500	1 à 1,2	39e	Malade convalescent, apyrétique depuis 8 jours.
22	1/250	2,5 à 1	11e-16e	Une seule agglutinine spécifique : B.

Nous ne l'avons trouvé que quatre fois seulement (13,7 p. 100 des cas).

Le dernier de ces cas est seul intéressant : un pouvoir agglutinatif à 1 p. 250 vis-à-vis du bacille paratyphique A s'est brusquement manifesté les 11e et 16e jours, alors que le taux de l'agglutinine B s'abaissait de 1 p. 1000 à 1 p. 100. Le 21e et le 27e jour l'agglutinine A disparaissait, l'agglutinine B passant à 1 p. 900 et 1 p. 700. L'épreuve de la saturation des agglutinines a montré de façon précise que le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille paratyphique A était dû à une coagglutinine, et qu'il n'y avait qu'une seule agglutinine spécifique, l'agglutinine B. Un seul examen pratiqué du 11e au 16e jour aurait donc pu induire en erreur.

3° Malades ayant reçu des injections de vaccin antityphique et de vaccin antityphoparatyphique, ou de vaccin triple.

Depuis l'emploi de la vaccination antityphoparatyphique, la fièvre paratyphoïde B est devenue tout à fait exceptionnelle : nous n'en avons pu réunir que trois cas. Encore chez deux de ces malades, la dernière injection vaccinale ne remonte-t-elle pas à plus d'un mois.

Pour l'ensemble des sérums provenant de paratyphique B, nos réponses se répartissent en :

1° Malades non vaccinés.

Réponses utilisables et justes..... 4
Réponse fausse..... 0
Réponse inutilisable..... 1 (8e jour)

TABLE

Infections à bacille paratyphiqu

NUMÉROS d'ordre	NOMS	DATE des examens	VACCINATION	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	JOUR de la maladie	HEMO CULTU
1	17404 Bos...	16.6.16	T (3), février 1915. A B (2), mars 1916.	16 mois. 3 mois.	7e	Para
2	22403 Fil...	22.11.16	T (4), octobre 1915. TAB (2), octobre 1916	13 mois. 1 mois.	7e	Para
3	17078 Sal...	15.3.16	T A B, ou A B (1), mars 1916.	moins d'un mois.	77e	Para

2° Malades soumis a la vaccination antityphique.

La dernière injection vaccinale remontant à plus de deux mois, nous avons obtenu pour 29 cas :

Réponses utilisables et justes 25 sur 29 : soit 86 p. 100.

Réponse utilisable et fausse 0.

Réponses inutilisables 3 sur 29, soit 14 p. 100.

Pour les séro-diagnostics pratiqués avant le 10e jour le pourcentage des réponses utilisables est de 72 p. 100 (pour 11 cas seulement).

3° Malades soumis a la vaccination antityphique et antityphoparatyphique.

Dans le seul cas pour lequel la vaccination remontait à plus de deux mois, la réponse était utilisable et juste.

Par conséquent, dans nos 37 cas d'infections à paratyphique B, jamais nous n'aurions commis d'erreur si nous avions considéré comme révélant l'identité du

des inoculés avec les vaccins T et AB, ou TAB.

LÉS	SÉRO-DIAGNOSTIC (Taux maximum)				ÉPREUVE de la saturation des agglutinines	REMARQUES
	T	A	B			
	0	0	1 250			
	1 1000	1 30	1 6000			
	1 30	1 50	1 100			Rechute au cours d'un état infectieux pour lequel 2 hémocultures les 25.3 et 24.4 étaient restées négatives.

germe infectant l'agglutinine dont le taux était le plus élevé.

La date d'apparition d'un pouvoir agglutinant utilisable pour le séro-diagnostic est certainement plus précoce dans les infections à bacille paratyphique B que dans les infections à bacille paratyphique A ; les taux d'agglutination qui dépassent 1 p. 200 ne sont pas exceptionnels avant le 10e jour : les deux tiers des séro-diagnostics faits dans les dix premiers jours de la maladie auraient donné une réponse utilisable. Le pouvoir agglutinatif apparaît un peu plus tôt dans la paratyphoïde B que dans la paratyphoïde A, et son taux atteint fréquemment d'emblée un chiffre relativement élevé, qu'il s'agisse de malades vaccinés ou non : aussi l'interprétation du séro-diagnostic n'est-elle jamais difficile.

Au cours des infections à paratyphique B, Rist note chez les malades qui ont été soumis à la vaccination

antityphique, le nombre élevé des agglutinines T, et la fréquence (16 fois sur 35) de leur prédominance sur l'agglutinine B. Nous constatons comme lui que l'existence d'une agglutinine T est fréquente (19 fois sur 29 cas), mais jamais nous n'avons observé de prédominance du taux de l'agglutinine T sur le taux de l'agglutinine B.

AGGLUTINATIONS MULTIPLES

(Agglutinines spécifiques et coagglutinines)

L'existence de propriétés agglutinantes pour plusieurs germes du groupe typhoparatyphique dans le sérum d'individus infectés par un seul de ces germes est aujourd'hui reconnue comme très fréquente, et les auteurs ont donné les noms *d'agglutinine non spécifique*, de *coagglutinine*, *d'agglutination de famille*, *ou de groupe*, au pouvoir agglutinant du sérum pour un ou plusieurs germes du groupe typhoparatyphique, autres que le germe infectant. Nous avons signalé les recherches auxquelles l'étude des coagglutinines avait autrefois donné lieu, et les discussions qui en étaient résultées. Les mêmes divergences d'opinion se retrouvent chez les auteurs qui, dans ces dernières années ont repris l'étude de la question, chez les vaccinés (1) et les non vaccinés. Voici quelques chiffres publiés à ce sujet; nous donnons plus loin nos résultats personnels.

(1) Il s'agit de malades vaccinés contre le bacille typhique seulement. Les opinions concernant les conséquences de la vaccination triple n'ont guère été émises autrement que par analogie, la vaccination antityphoparatyphique étant d'usage encore récent et ayant eu pour conséquence la raréfaction extrême des observations.

Rist, dont le mémoire a une importance particulière, tant par le nombre des observations que par la précision apportée par lui dans l'exposé de sa technique et de ses conclusions, a trouvé pour 42 malades non vaccinés, des séro-réactions constamment ou durablement contradictoires avec les indications de l'hémoculture dans 26,2 p. 100 des cas, et ceci surtout dans les paratyphoïdes A pour lesquelles sur 12 cas il n'a obtenu qu'un seul résultat non équivoque.

Pour 166 malades vaccinés, les séro-réactions ont été négatives ou ininterprétables dans 10,8 p. 100 des cas; dans 51 p. 100 des cas elles ont été contradictoires avec l'hémoculture, et, dans 40 p. 100 seulement des cas elles ont été en accord avec les résultats de l'ensemencement du sang; encore 15 p. 100 de ces résultats n'étaient-ils confirmatifs que tardivement.

Contrairement aux travaux publiés antérieurement, en particulier aux conclusions de Sacquépée et Chevrel, et à celles d'Abrami, ce sont le plus souvent non pas les sérums typhiques, mais les sérums paratyphiques A qui ont donné à Rist, même chez les non vaccinés, le plus grand nombre de coagglutinines, surtout de taux élevé, voisin du taux de l'agglutinine correspondant au germe infectant ou supérieur à ce taux.

Cette proportion élevée de coagglutinines égales ou supérieures à l'agglutinine spécifique n'a pas été retrouvée par Courmont, Chattot et Pierret. Leurs chiffres sont en effet les suivants :

Pour 12 sérums typhiques chez les non vaccinés, une seule coagglutination A de faible taux, et trois aggluti-

nations B dont deux très légères, et la troisième égale ou supérieure à l'agglutination du bacille typhique, pendant la première moitié de la maladie. Pour 11 sérums typhiques chez les vaccinés, aucune agglutination du paratyphique A, et une seule du paratyphique B, à un taux insignifiant.

Pour 55 cas de sérum paratyphique A provenant de malades vaccinés ou non, jamais de coagglutination du typhique, chez les non vaccinés; 28 fois coagglutination du typhique chez les vaccinés (69 p. 100 des cas), mais dans les deux tiers des cas cette coagglutination était inférieure à celle de l'agglutination pour le paratyphique A. Elle lui était supérieure dans un tiers des cas. Les coagglutinations du paratyphique B n'ont été observées que dans 8 cas sur 55, mais elles ne dépassaient généralement pas un taux faible, et une fois seulement (1,8 p. 100) une coagglutination B élevée, et supérieure à l'agglutinine du paratyphique A eût prêté à l'erreur.

Pour 31 sérums paratyphiques B, provenant tous de vaccinés, les coagglutinations A ont été rares (9 p. 100 des cas), et toujours très inférieures aux agglutinations du paratyphique B. Les coagglutinations du bacille typhique ont été fréquentes (91 p. 100) et ont atteint souvent des taux élevés, mais l'agglutination spécifique B est restée habituellement prédominante; pourtant trois fois l'agglutination du bacille T dépassait celle du paratyphique B.

Cade et Vaucher notent la faiblesse des coagglutinations A et B dans les sérums typhiques provenant de

malades vaccinés ou non; en revanche, dans les sérums paratyphiques A, provenant pour la plupart d'individus ayant reçu des injections de vaccin antityphique, ils constatent la présence assez fréquente d'agglutinines puissantes, le plus souvent pour le bacille typhique, rarement pour le paratyphique B, et qui peuvent rendre le diagnostic impossible. Dans les sérums paratyphiques B, les coagglutinines A ont été exceptionnelles les coagglutinines T assez fréquentes, mais le taux de l'agglutinine B a toujours été prédominant.

Les chiffres de Coyon et Lemierre montrent également la rareté, et surtout le peu d'élévation des coagglutinines paratyphiques chez les typhiques éberthiens, vaccinés ou non; chez les paratyphiques A non vaccinés, elles ont toujours fait défaut; chez les paratyphiques A vaccinés, le bacille typhique a quelquefois été agglutiné, mais toujours au taux le plus faible. Quant aux sérums paratyphiques B (qui provenaient presque tous de sujets vaccinés), ils ont agglutiné assez souvent le bacille typhique, mais toujours à des taux très inférieurs à ceux auxquels le paratyphique B était lui-même agglutiné. Le paratyphique A n'a été qu'une seule fois agglutiné, au taux de 1/50 seulement.

Les constatations de P.-P. Lévy sont analogues aux précédentes : cet auteur note chez les non-vaccinés, la rareté des coagglutinines et la faiblesse habituelle de leurs taux; chez les paratyphiques vaccinés contre le bacille typhique, il constate la fréquence d'une agglutinine T, mais le taux en est presque toujours faible et ne saurait exposer à l'erreur qu'exceptionnellement.

Pour la plupart des auteurs, c'est chez les malades atteints de paratyphoïde A, et vaccinés contre le bacille typhique que l'on observe des agglutinations multiples, le sérum étant agglutinant à la fois pour le paratyphique A et pour le bacille typhique. L'apparition souvent assez tardive, et le taux généralement peu élevé des agglutinines spécifiques A, peuvent quelquefois rendre le diagnostic impossible ou même exposer à l'erreur, surtout au début de la maladie, aussi est-il recommandé de répéter les épreuves.

Dans notre statistique personnelle, nous avons éliminé les cas dans lesquels la vaccination remontait à moins de deux mois. Il nous reste, sur un total de 233 cas avec 365 séro-réactions, 138 cas dans lesquels il y avait agglutinations multiples: nous donnons d'abord leur répartition globale, puis le détail de cette répartition, suivant qu'il s'agissait de sujets non vaccinés, soumis à la vaccination antityphique simple, ou soumis à la vaccination antityphoparatyphique.

I. — **Répartition globale.**

	Bacille infectant			Total	Pourcentage du total des cas.
	T	A	B		
Agglutinations triples . . .	14	31	3	48	20,6 p. 100.
Agglutinations doubles . .	11	59	20	90	38,5 p. 100.
Total des agglutinations triples ou doubles	25	90	23	138	59,1 p. 100.

II. — **Sujets non vaccinés.**

	Bacille infectant			Total	Pourcentage du total des cas.
	T	A	B		
Agglutinations triples . . .	3	2	1	6	11,7 p. 100.
Agglutinations doubles . .	7	7	1	15	29,6 p. 100.
Total des agglutinations triples et doubles	10	9	2	21	41,6 p. 100.
Agglutinations T + germe infectant		5	1	6	11,7 p. 100.
Agglutinations A + germe infectant	4		2	6	11,8 p. 100.
Agglutinations B + germe infectant	9	6		15	29,6 p. 100.
Total des cas	18	28	5	51	

III. — **Sujets vaccinés contre le bacille typhique.**

	Bacille infectant			Total	Pourcentage du total des cas.
	T	A	B		
Agglutinations triples . . .	3	15	2	20	14,9 p. 100.
Agglutinations doubles . .	2	37	19	58	43,2 p. 100.
Total des agglutinations triples et doubles	5	52	21	78	58,1 p. 100.
Agglutinations T + germe infectant		52	19	71	52,9 p. 100.
Agglutinations A + germe infectant	4		4	8	5,9 p. 100.
Agglutinations B + germe infectant	4	19		23	9,7 p. 100.
Total des cas	12	93	29	134	

IV. — **Sujets vaccinés contre les bacilles T, A et B.**

	Bacille infectant			Total	Pourcentage du total des cas.
	T	A	B		
Agglutinations triples . . .	8	14	0	22	45,8 p. 100.
Agglutinations doubles . .	2	15	0	17	35,0 p. 100.
Total des agglutinations triples et doubles.	10	29	0	39	81,2 p. 100.
Agglutinations T + germe infectant		24	0	24	50,0 p. 100.
Agglutinations A + germe infectant	8		0	8	16,6 p. 100.
Agglutinations B + germe infectant	10	19		29	60,4 p. 100.
Total des cas.	12	35	1	48	

On voit que le pourcentage des agglutinines multiples, relativement faible chez les sujets non vaccinés (41, 6 p. 100), s'accroît chez ceux qui ont été soumis à la vaccination antityphique (58, 1 p. 100) et s'accroît davantage encore chez les sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique (81, 2 p. 100). L'influence de la vaccination devient encore plus nette si l'on compare entre eux les pourcentages des agglutinines correspondantes au vaccin employé : au cours des infections A et B, la fréquence du pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis du bacille typhique est la suivante :

Non vaccinés 11, 7 p. 100;

Vaccinés T, 52, 9 p. 100;

Vaccinés TAB, 50 p. 100.

Fréquence du pouvoir agglutinant pour des germes autres que le germe infectant.

	SÉRUMS TYPHIQUES			SÉRUMS PARA A			SÉRUMS PARA B		
	Non vaccinés	Vaccinés T	Vaccinés T A B	Non vaccinés	Vaccinés T	Vaccinés T A B	Non vaccinés	Vaccinés T	Vaccinés T A B
Agglutinations du bacille T..				17,8 100	55,9 100	68,5 100	20 100	65,5 100	0
Agglutinations du bacille A..	22.2/100	33,3 100	66.6 100				40 100	13,7 100	0
Agglutinations du bacille B.	50/100	33,3 100	83,6 100	21,4/100	20,4/100	54,2 100			

Elle devient donc quatre fois environ plus fréquente chez les sujets vaccinés contre le bacille typhique que chez les non vaccinés.

Au cours des infections T et B, l'existence du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille paratyphique A passe de 11,7 p. 100 chez les non vaccinés, et de 5,9 p. 100 chez les vaccinés T, à 16,6 p. 100 chez les vaccinés TAB; enfin, au cours des infections T et A le pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille paratyphique B subit une augmentation analogue, puisqu'il passe de 29,6 p. 100 chez les non vaccinés et de 9,7 p. 100 chez les vaccinés T à 60,4 p. 100 chez les sujets qui ont été soumis à la vaccination antityphoparatyphique.

L'augmentation de fréquence des agglutinations multiples sous l'influence de la vaccination est donc évidente, et sans doute les agglutinines spécifiques ou non spécifiques atteignent habituellement un taux plus élevé chez les vaccinés que chez les non vaccinés; ce fait ne saurait cependant amoindrir la valeur du séro-diagnostic, puisque même chez les vaccinés, dans la très grande majorité des cas, l'agglutinine prédominante correspond bien au bacille infectant.

L'influence de la vaccination mise à part, on voit que ce sont les sérums typhiques qui nous ont donné le plus grand nombre d'agglutinations multiples; les sérums paratyphiques B nous en ont donné un chiffre moins élevé, et les sérums paratyphiques A moins encore. Les sérums typhiques se sont montrés dans l'ensemble beaucoup plus souvent agglutinants pour

le paratyphique B (61,9 p. 100) que pour le paratyphique A (38 p. 100). Les sérums paratyphiques A ont agglutiné les bacilles T et B avec une fréquence à peu près égale, sauf bien entendu chez les vaccinés T, pour lesquels le pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille typhique a été de beaucoup le plus fréquent. Quant aux sérums paratyphiques B, dont nous ne possédons qu'un chiffre restreint, ils paraissent, au moins chez les non vaccinés doués plus rarement de propriétés agglutinantes pour le bacille typhique (20 p. 100 des cas) que pour le paratyphique A (40 p. 100 des cas). Cette fréquence relative des coagglutinines A dans les infections B est à remarquer, car la rareté des coagglutinines A dans les fièvres à bacille T ou B est habituellement notée. Nous n'avons qu'un nombre trop faible d'observations de paratyphoïdes B chez des sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique pour pouvoir apprécier la fréquence des agglutinations multiples en pareil cas.

Suivant l'époque de la maladie à laquelle est fait le séro-diagnostic les agglutinations multiples sont de fréquence variable. C'est dans les premiers jours de l'évolution des infections paratyphiques, alors que l'agglutinine spécifique n'atteint encore qu'un taux insignifiant, que la fréquence des coagglutinines T est la plus grande, et que leur taux est généralement le plus élevé : tout se passe comme si l'infection A ou B avait pour premier effet, chez un vacciné contre le bacille typhique, de faire réapparaître le pouvoir agglutinant du sérum vis-à-

vis du bacille typhique. Il est intéressant de rapprocher ce fait des observations faites autrefois par Widal et Sicard : à la suite d'injections simultanées de divers microbes ces auteurs avaient constaté que l'agglutinine typhique apparaissait en général la première. A la suite d'injections de vaccin double T B l'agglutinine typhique est également la première à apparaître (Widal). Ce caractère, spécial aux agglutinines typhiques se dégage nettement des chiffres de nos tableaux. Paul Courmont, Chattot et Pierret, ainsi que Pierre-Paul Lévy insistent aussi sur lui dans leurs mémoires; ce dernier auteur remarque que la reviviscence du pouvoir agglutinatif à l'égard du bacille typhique, apparue la première, atteint très vite son apogée, et décroît, tandis que plus lente, plus intense, plus prolongée, apparaît et domine l'agglutinine spécifique.

Chez les sujets soumis à la vaccination antityphoparatyphique, il n'est pas rare d'observer au début de la maladie, l'existence d'agglutinations multiples de taux voisin, peu élevé en général, à 1 p. 30 ou 1 p. 50, pour deux ou pour les trois germes typhoparatyphiques, sans que l'agglutinine dont le taux est le plus élevé corresponde toujours à l'infection en cause; ce n'est qu'un peu plus tard que l'agglutinine spécifique s'accroissant, alors que les pouvoirs agglutinants accessoires restent stationnaires ou baissent, il devient possible d'interpréter avec exactitude les agglutinations multiples que l'on trouve. En pareil cas, la répétition des séro-diagnostics permet seule d'éviter une erreur à laquelle exposerait une seule épreuve, surtout pratiquée

dans les premiers jours de la maladie. En pratique c'est aux environs du 20e jour que l'agglutinine qui correspond au germe infectant prédomine le plus sur les co-agglutinines qui peuvent l'accompagner.

Il est important d'étudier le rapport existant entre les taux limite de chacune des agglutinines, car c'est ce rapport qui fixe la valeur des renseignements fournis par la seule recherche des taux limite du pouvoir agglutinant du sérum brut, l'agglutinine dont le taux est le plus élevé étant supposée celle qui correspond au germe infectant. Si le taux d'une des agglutinines est élevé, de 1 p. 1.000, 1 p. 2.000 ou au delà, et le taux d'une autre, ou des autres agglutinines faible (1 p. 50 par exemple), l'expérience démontre, par la comparaison des résultats du séro-diagnostic ainsi interprété et des résultats de l'hémoculture, qu'on peut légitimement conclure que le germe agglutiné au taux le plus élevé est ou a été récemment en cause chez le malade, mais rien ne permet d'affirmer, comme nous le verrons plus loin à propos des infections mixtes, qu'il est seul en cause : quoiqu'il en soit, le séro-diagnostic aura toujours donné une réponse exacte, quelquefois mais rarement, partiellement exacte seulement.

L'expérience nous a montré que dans les conditions où nous opérons, il en a été ainsi toutes les fois où les taux des deux agglutinines étaient entre eux dans le rapport de 1 à 6, 1 à 10 et au delà : dans ces cas, sans avoir besoin de recourir à l'épreuve de la saturation des agglutinines, par la seule recherche du taux limite du pouvoir agglutinant du sérum brut, le séro-dagnostic

donnait une réponse conforme au résultat de l'hémoculture. Remarquons que ces rapports, souvent constatés au 3e septenaire, le sont rarement dans les premiers jours de la maladie, dans les cas légers, et surtout chez les vaccinés, en dehors des infections à paratyphique B. Etant donné que pour obtenir ces rapports de taux, il faut des taux absolus assez élevés pour chaque agglutinine, la recherche n'étant jamais faite au-dessous de 1/30, on ne les trouve qu'assez rarement, chez les vaccinés surtout, en dehors des infections paratyphiques B, dans les premiers jours de la maladie, avant le quinzième jour en particulier, et aussi dans les cas légers, c'est-à-dire précisément dans ceux qui intéressent le plus le médecin. Par contre, les rapports de 1 à 6 ou au delà sont souvent constatés dans les infections de durée plus longue, et quand on fait la recherche aux environs du 20e jour.

Si les taux limite des deux agglutinines sont entre eux dans les rapports de 1 à 5, 1 à 4, 1 à 3, 1 à 2 (à plus forte raison 1 à 1), l'expérience nous a montré que le germe agglutiné au taux le plus élevé n'est pas certainement le germe infectant. Ainsi dans un cas, chez un non vacciné (N° 7786; Gra..., Tableau VII N° 14) le germe (paratyphique A) le plus agglutiné (1 p. 250) n'était pas le germe en cause; celui-ci (bacille typhique) n'était agglutiné qu'à 1/50, et les deux taux limite étaient à cet examen dans le rapport de 1 à 5. L'épreuve de la saturation nous a prouvé qu'il n'y avait pas dans ce sérum coexistence de deux agglutinines spécifiques, mais bien une agglutinine spécifique et

une coagglutinine. Dans un autre cas (N° 8603, Lhe..., Tableau XI, N° 54), chez un malade vacciné contre le bacille typhique, le germe le plus agglutiné (bacille typhique, agglutiné à 1 p. 100) n'était pas le germe en cause (Paratyphique A, agglutininé à 1/30 seulement), et les deux taux limite étaient dans les rapports de 1 à 3,3. Voici deux autres exemples dans lesquels les taux limite étant dans les rapports respectifs de 1 à 2,5 et de 1 à 3, le germe agglutiné au taux le plus élevé ne correspondait pas au germe infectant :

N° 8626 Var..., (Paratyphique A. Vacciné T Tableau XI N° 53). T + 1/100 A + 1/50; rapport des taux 1 à 2; épreuve de la saturation des agglutinines : une seule agglutinine spécifique A.

N°..., 18273 Lay. (Paratyphique B. Vacciné T Tableau XIV N° 22). 9e jour A + 1/250, B + 1/100; rapport des taux à 1, à 2, 5; épreuve de la saturation des agglutinines : une seule agglutinine spécifique paratyphique B. 21e jour A — 1/30 B + 1/900.

Si nous ne tenons compte que des séro-réactions pratiquées au delà du deuxième mois qui suit la dernière injection vaccinale, et si nous ne retenons que les agglutinations dont les taux atteignent ou dépassent les chiffres minima que nous avons précisés d'autre part, il nous reste à interpréter un total de 113 agglutinations multiples. Si pour ces cas nous avions admis comme règle la seule recherche du taux limite, mais en exigeant que ce taux soit suffisamment élevé pour que les rapports des agglutinines soient de 1 à 6, 1 à 7, ou au delà, nous n'aurions pu utiliser le séro-diagnostic que dans 47 cas

soit dans 41 p. 100 des cas d'agglutinations multiples, mais dans tous ces cas nous aurions obtenu du séro-diagnostic une réponse exacte, identique à celle de l'hémoculture. La réponse aurait été impossible dans 5 cas, le taux du pouvoir agglutinant étant égal pour deux germes au moins. L'épreuve de la saturation des agglutinines nous permet d'ailleurs de penser que dans trois de ces cinq cas, il s'agissait d'infections mixtes.

La réponse aurait été incomplète dans un cas d'infection mixte bactériologiquement démontrée. Dans 60 cas sur 113, c'est-à-dire dans 53 p. 100 des cas d'agglutinations multiples (24 p. 100 du total de nos observations), la réponse aurait été douteuse, les taux des deux agglutinines étant entre eux dans les rapports de 1 à 5, 1 à 4, 1 à 3, 1 à 2; mais en réalité, en faisant uniquement appel au séro-diagnostic dans ces 60 cas, nous ne nous serions trompé, comme l'a montré l'hémoculture, qu'une seule fois, au 30e jour de la maladie. Dans tous les autres cas d'agglutinations multiples, lorsque l'agglutinine de taux dominant n'était pas celle qui correspondait au germe trouvé à l'hémoculture, il s'agissait soit d'individus vaccinés moins de deux mois auparavant, soit d'agglutinations de taux inférieurs à ceux qui, à notre avis, ont une valeur significative pour le diagnostic.

ÉPREUVE DE LA SATURATION DES AGGLUTININES

Infections mixtes.

Les chiffres qui précèdent suffiraient à montrer la valeur de la réaction de Widal; mais la précision de cette méthode est plus grande encore : complétée dans les cas d'agglutinations multiples à réponse douteuse par l'épreuve de la saturation des agglutinines, elle peut, grâce à la délicatesse de son analyse, et en n'utilisant comme unique matériel d'étude que le sérum du malade, permettre de faire le diagnostic actuel ou rétrospectif d'infections mixtes, simultanées ou successives, et donner des renseignements exacts et complets, là où les autres méthodes de diagnostic (hémoculture, biliculture, coproculture) ne donnent que des réponses incomplètes ou négatives; elle possède de ce chef des avantages incontestables sur les autres méthodes de diagnostic.

Le principe de l'épreuve de la saturation des agglutinines est dû à Castellani, et le point de départ des recherches de cet auteur se trouve dans le fait suivant : un sérum typhique dans lequel on introduit à différentes reprises le bacille typhique perd son pouvoir agglutinant

vis-à-vis de ce bacille. (Grüber, Hahn, Tromsdorff) (1). Par ses recherches expérimentales, dès l'année 1902, Castellani a montré que si dans un sérum existent une agglutinine spécifique pour un microbe, et une coagglutinine (agglutinine de groupe, coagglutinine), et si l'on neutralise dans ce sérum l'agglutinine spécifique, par adjonction d'une dose convenable du microbe correspondant, on voit disparaître, en même temps, non seulement l'agglutinine spécifique, mais encore la coagglutinine non spécifique. Au contraire, si c'est la coagglutinine non spécifique que l'on sature par le microbe auquel elle correspond, seule elle disparaît du sérum, alors que persiste l'agglutinine spécifique. Si deux agglutinines spécifiques coexistent, l'absorption de chacune d'elles par le germe correspondant n'exerce aucune influence sur l'autre. Ce fait confirme la règle donnée autrefois par M. Widal : *Lorsque des infections disparates se superposent chez le même individu, chacune d'elles impressionne les humeurs de l'organisme pour son propre compte, à son heure, et sans se laisser influencer par l'infection qui lui est associée.*

La technique de Castellani était la suivante : dans 0 cc,5 ou dans 1 centimètre cube de sérum dilué 1 p. 2, il introduisait 4 à 8 grandes öses d'une culture, sur gélose ou sur gélatine, du microbe correspondant à l'agglutinine qu'il voulait neutraliser : il émulsionnait le mélange, et le plaçait douze heures à l'étuve. Si au bout de ce temps le sérum conservait encore un pouvoir agglutinant pour

(1) Cités par Castellani.

le microbe employé, il en ajoutait une nouvelle dose, puis remettait le mélange à l'étuve. Pratiquement, il contrôlait la disparition complète du pouvoir agglutinant par l'aspect du mélange : culot microbien surmonté d'un liquide limpide tant que l'agglutinine n'était pas complètement saturée, liquide trouble, restant émulsionné dans le cas contraire.

Ces premières recherches montrent avec la plus grande netteté les différences que l'on observe, suivant qu'il s'agit d'agglutinines spécifiques, ou de coagglutinines. Voici quelques exemples des expériences de Castellani.

1° Lapin immunisé contre le bacille typhique.

Le sérum brut agglutine le bacille typhique à 1 p. 5.000, le bacille coli à 1 p. 600.

Après additions successives de bacille typhique, le sérum perd tout pouvoir agglutinant pour le bacille T et pour le coli-bacille.

2° Lapin immunisé contre le bacille typhique.

Le sérum brut agglutine le bacille typhique à 1 p. 10.000, le bacille coli à 1 p. 800.

Après addition de bacille typhique, le sérum perd tout pouvoir agglutinant pour le bacille T, et pour le coli.

Après addition de bacille coli, le sérum perd tout pouvoir agglutinant pour le coli, mais continue à agglutiner le T à 1 p. 10.000.

3° Lapin immunisé contre le bacille typhique et le bacille coli.

Le sérum brut agglutine le bacille typhique à 1 p. 4.000, le bacille coli à 1 p. 1.000.

Après addition de bacille typhique l'agglutination est négative pour T, positive à 1.000 pour le coli.

Après addition de coli, elle est positive à 1 p. 4.000 pour T, négative pour le coli.

Après addition de typhique et de coli simultanément, tout pouvoir agglutinant disparaît pour ces deux microbes.

Castellani a proposé l'emploi de cette épreuve (absorption-test), pour distinguer les coagglutinines des agglutinines spécifiques, et par conséquent les infections simples des infections mixtes; Boycott, Baimbridge, O'Brien, Cummins et Cumming (1) l'auraient appliquée avec avantage au diagnostic des infections mixtes typhoparatyphiques; en revanche Sacquépée et Chevrel constataient en 1905 qu'en présence de l'inconstance de ses résultats, cette méthode ne pouvait rendre de grands services dans la pratique.

Malgré le grand intérêt qu'on pouvait attribuer théoriquement à l'épreuve de la saturation des agglutinines dans les cas d'agglutinations multiples, et malgré la simplicité relative de sa recherche, aucun des auteurs qui se sont occupés récemment de la question ne paraissent l'avoir utilisée dans l'étude du séro-diagnostic des infections typhoparatyphiques. En mars 1916, Sacquépée, à propos d'une observation d'infectique et paratyphique B, consécutives chez le même sujet, et d'une observation d'infection mixte à bacilles paratyphiques A et B; et nous-même, avec Weissenbach, en commen-

(1) Cités par Castellani et Chalmers *Manual of Tropical medicine.*

tant les indications importantes que nous avait fournies pour le diagnostic étiologique l'épreuve de la saturation, nous insistions sur tout le parti qu'on pouvait tirer de son emploi systématique en clinique dans les cas de sérums doués de pouvoirs agglutinants multiples. Plus récemment, Chantemesse et Grimberg ont également montré l'intérêt de cette épreuve. Leur technique, qui diffère d'ailleurs de la nôtre, sera décrite plus loin.

Technique.

La technique de l'épreuve de la saturation des agglutinines est connue, mais les divers procédés employés par les auteurs qui l'ont appliquée, varient souvent dans leurs détails. Voici très exactement la technique à laquelle nous nous sommes arrêtés avec Weissenbach, après quelques tâtonnements, et que nous avons utilisée dans ce travail.

Le sérum à étudier est dilué à 1 p. 10 par addition de solution stérile de chlorure de sodium à 9 p. 1.000. Les microbes utilisés proviennent de cultures sur gélose inclinée, faites à l'étuve à 37° et âgées de 18 à 24 heures. Dans un centimètre cube de sérum dilué à 1/10, contenu dans un tube stérile du type des tubes à hémolyse, on émulsionne une certaine quantité, que nous préciserons plus loin, de culture microbienne, obtenue par grattage de la surface de la gélose avec la spatule de platine. On porte le mélange à 37° et on l'y laisse séjourner un quart d'heure. On répète six fois cette opération, et, après une septième et dernière addition

de culture, on laisse à l'étuve une demi-heure au lieu d'un quart d'heure. On centrifuge ensuite jusqu'à ce que le sérum surnageant soit clair. Pour obtenir la clarification complète, il est quelquefois nécessaire d'additionner le sérum de poudre de talc stérilisée, et de centrifuger à nouveau.

La quantité de microbes nécessaire pour produire une saturation complète est considérable. Il n'est pas possible de donner des indications pondérales. En pratique, le produit du raclage de la surface de trois tubes de 20 millimètres de diamètre, contenant 10 centimètres cubes de gélose inclinée, suffit pour obtenir la saturation complète de 1 centimètre cube de sérum dilué à 1 p. 10 pour les bacilles typhique et paratyphique A, au moins si le taux limite du pouvoir agglutinant ne dépasse pas 1 p. 10.000. Le bacille paratyphique B donnant, dans les mêmes conditions de milieu et de séjour à l'étuve, des cultures plus abondantes, 2 tubes au lieu de 3 sont en général suffisants pour fournir une même quantité de culture. De ces indications, sur la quantité totale de culture employée, on déduira facilement la quantité nécessaire à chaque addition.

On procède simultanément pour autant d'échantillons du sérum à étudier qu'on a constaté d'agglutinines, et en traitant chacun de ces échantillons par un des germes que ce sérum agglutine. Après centrifugation, on cherche, pour chaque échantillon, le pouvoir agglutinant limite vis-à-vis de tous les germes agglutinés, par le même procédé que celui qui a servi à déter-

miner le pouvoir agglutinant du sérum brut, et l'on compare, pour chacun de ces germes, le taux limite du pouvoir agglutinant du sérum après saturation au taux limite du pouvoir agglutinant du sérum brut.

Soit par exemple un sérum agglutinant le bacille typhique à 1 p. 1.000, le paratyphique A à 1 p. 900, le paratyphique B à 1 p. 100 : ce sérum est dilué à 1 p. 10. Dans 1 centimètre cube de la dilution, on émulsionne à 7 reprises successives du bacille typhique (tube N° 1) comme il a été indiqué plus haut. La même opération est faite simultanément sur deux autres échantillons de la même dilution avec du bacille paratyphique A (tube N° 2) et du bacille paratyphique B (tube N° 3). Les sept additions microbiennes successives, suivies de passages à l'étuve à 37° ayant été faites, les trois échantillons de sérum, centrifugés et décantés, sont éprouvés à nouveau : supposons que les taux agglutinatifs soient alors les suivants :

Tube n° 1 additionné de Sérum b. typhique.	Tube n° 2 additionné de Sérum b. para A.	Tube n° 3 additionné de Sérum B. para B.
—	—	—
T 0	T + 1/1000	T + 1/1000
A 0	A 0	A + 1/900
B 0	B + 1/100	B 0

Ce résultat prouve que l'agglutinine typhique est seule spécifique : la saturation de l'agglutinine typhique fait en effet disparaître le pouvoir agglutinatif vis-à-vis de A et de B. Au contraire la saturation des agglutinines A et B est sans action sur le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille typhique. Ce sérum renferme-

rait donc une seule agglutinine spécifique T, et 2 coagglutinines A et B.

Supposons maintenant que les taux agglutinatifs observés après saturation soient les suivants :

Tube n° 1 additionné de Sérum b. typhique.	Tube n° 2 additionné de Sérum para A	Tube n° 3 additionné de Sérum para B.
—	—	—
T 0	T + 1/1000	T + 1/1000
A + 1/900	A 0	A + 1/900
B + 1/100 (ou B 0)	B 0 (ou B + 1/100)	B 0

La réponse serait : 2 agglutinines spécifiques T et A, et 1 coagglutinine B, liée à l'agglutinine spécifique T, ou à l'agglutinine A, suivant qu'elle disparaît par saturation de l'un ou l'autre de ces agglutinines spécifiques.

Supposons enfin que nous obtenions :

Tube n° 1 additionné de Sérum b. typhique.	Tube n° 2 additionné de Sérum para A.	Tube n° 3. additionné de Sérum para B.
—	—	—
T 0	T + 1/1000	T + 1/1000
A + 1/900	A 0	A + 1/900
B + 1/100	B + 1/100	B 0

La réponse serait : 3 agglutinines spécifiques T, A, B.

Il est évident que ces résultats ne peuvent avoir de valeur que lorsque les sérums étudiés sont complètement saturés par les additions microbiennes successives, et qu'on n'a le droit de considérer un sérum comme réellement saturé que s'il n'agglutine plus, au taux le plus bas (1/30 en pratique), l'espèce microbienne par laquelle on a voulu le saturer. Dans le cas contraire, il serait nécessaire de recommencer l'expérience en

augmentant la dose de microbes utilisée pour la saturation.

Technique de Chantemesse et Grimberg.

L'épreuve de la saturation des agglutinines, telle que nous l'avons pratiquée, ne pouvait nous amener à conclure à tort à l'existence d'une infection mixte, mais on peut admettre l'hypothèse que l'addition d'un germe en grand excès provoque, outre l'absorption totale de l'agglutinine correspondante, celle d'une deuxième, ou même d'une troisième agglutinine spécifique moins abondantes ; ces agglutinines spécifiques seraient alors considérées à tort comme des agglutinines non spécifiques, et l'épreuve de la saturation risquerait de laisser ignorer dans certains cas une infection mixte.

Chantemesse et Grimberg ont montré la réalité de cette cause d'erreur : ils ont constaté qu'en faisant agir sur un sérum des quantités croissantes d'un microbe déterminé, on arrivait à faire disparaître non seulement le pouvoir agglutinatif de ce sérum pour ce microbe (qu'il s'agisse d'une agglutinine spécifique ou d'une coagglutinine non spécifique) mais encore le pouvoir agglutinatif *spécifique* de ce sérum pour un germe voisin.

Soit par exemple un sérum préparé expérimentalement et renfermant une agglutinine spécifique T et une coagglutinine B.

Une dose excessive de bacille B pourrait faire disdisparaître non seulement la coagglutinine B, mais aussi l'agglutinine spécifique T.

Il en serait de même si les deux agglutinines de ce

sérum étaient l'une et l'autre spécifiques. L'action de l'un des microbes correspondant à l'une de ces agglutinines spécifiques pourrait faire disparaître l'autre agglutinine spécifique.

Ces faits de *cosaturation*, apparaîtraient d'après Chantemesse et Grimberg lorsqu'on emploie pour la saturation une quantité de bacilles au moins 6 à 8 fois plus grande que la quantité exactement nécessaire à la saturation de l'agglutinine correspondante. L'originalité de la technique de ces auteurs consiste donc à employer, pour saturer une agglutinine, la dose juste suffisante du microbe correspondant.

Ceci n'est possible que lorsqu'on fait le séro-diagnostic avec une émulsion microbienne titrée : Chantemesse et Grimberg emploient la méthode macroscopique et mensurative, dont le principe est de faire agir sur une quantité constante d'émulsion microbienne (1 centimètre cube d'une émulsion titrée à 1 milliard de bacilles par centimètre cube) des dilutions de sérum de plus en plus étendues.

« En faisant ainsi l'agglutination macroscopique dans une série de tubes 1, 2, 3..... 15..... 20, on trouve par exemple, dit Grimberg dans sa thèse, qu'il y a encore agglutination dans le tube n° 15 alors qu'il n'y en a plus dans le tube n° 16. Nous disons que le taux d'agglutination est déterminé pour le tube n° 15.... Pourtant on pourra facilement voir que si dans ce tube il y a un petit culot d'agglutination, tous les bacilles contenus dans le centimètre cube d'émulsion n'ont pas été agglutinés. Loin de là. Le liquide qui surnage le culot d'agglutination est encore opalescent. Nous en conclurons que — puisque dans chaque tube il se trouve 1 centimètre cube d'une émulsion à un milliard par centimètre cube, ce nombre de microbes est supérieur au nombre de microbes qu'il aurait fallu pour saturer la fraction de goutte de sérum qui s'y trouvait...

Si maintenant nous observons les tubes qui précèdent, nous verrons que, d'une part, le culot augmente au fur et à mesure que la quantité de sérum employé est plus grande, et que, d'autre part, le liquide qui surnage est de plus en plus clair. Il est évident en effet que plus la quantité de sérum est grande, plus le nombre de microbes nécessaires à la saturation est grand, et moins il reste de bacilles non employés dans le liquide surnageant. Nous trouverons ainsi un tube, par exemple le tube n° 3, où le liquide surnageant est tout à fait clair, où le culot rétracté prend un contour net, et où la quantité de sérum employée a été juste suffisante pour employer la quantité de microbes mis à la disposition, c'est-à-dire un milliard.

Pratiquement, il est assez difficile de trouver ce tube par une simple inspection. En effet, la transition se fait lentement, la limite n'est pas nette, et l'on peut hésiter entre 3 à 6 tubes. Par divers tâtonnements, nous sommes arrivé au résultat suivant : la quantité de sérum nécessaire pour agglutiner complètement 1 centimètre cube de l'émulsion à un milliard est d'environ 22 fois plus grande que celle employée dans le dernier tube qui agglutine.

Le mode opératoire de Chantemesse et Grimberg est le suivant :

1° Après avoir trouvé le taux d'agglutination, laisser tomber dans un petit tube à essai une goutte de sérum si le taux d'agglutination est entre 1/750 et 1/2.000. Si le taux est inférieur à 1/750, prendre plusieurs gouttes. Si le taux est supérieur à 2.000 ne prendre qu'une fraction de goutte de sérum (par dilution) (1).

2° Calculer le nombre de gouttes d'émulsion à

(1) Quand le pouvoir agglutinant est faible, on emploie plusieurs gouttes de sérum pour éviter la production de phénomènes de cosaturation. Ainsi quand le taux est de 1/100, il faut employer 5 à 6 gouttes de sérum. Quand, au contraire, le pouvoir agglutinant dépasse 1 p. 2.000, la saturation d'une goutte de sérum pur nécessiterait l'emploi d'une suspension microbienne de plus en plus concentrée ayant une tendance à la précipitation spontanée, et dans laquelle les bacilles précipités auraient une puissance de saturation moins grande que les bacilles libres et isolés. On évite cette cause d'erreur en diluant le sérum à examiner. Ainsi un sérum agglutinant à 1/4.000 sera dilué à 1 p. 2).

employer 1) et mettre en contact autant de gouttes d'émulsion que ce chiffre nous indiquera.

3° Agiter le tube contenant le mélange sérum microbes. Compléter à 1 centimètre cube avec de l'eau physiologique.

4° Laisser à la température ordinaire pendant 12 à 24 heures.

5° Centrifuger jusqu'à l'obtention d'un liquide clair.

6° Aspirer ce liquide dans une pipette à boule stérilisée sans troubler le culot.

7° Distribuer ce liquide d'une façon égale dans 3 tubes à agglutination contenant respectivement les émulsions de bacilles T, A, et B.

8° Laisser l'agglutination se faire pendant 12 heures.

Bien que la partie expérimentale de ce travail se soit trouvée presque complètement terminée lorsque nous avons eu connaissance de la technique ci-dessus, nous avons tenu à l'essayer, comparativement avec celle que nous utilisions jusqu'alors; et, avec Weissenbach, nous en avons toujours constaté l'exactitude. En dehors de l'intérêt théorique qu'elle présente : utilisation de la dose de bacilles exacte, ni trop forte, ni trop faible, elle possède l'avantage pratique de permettre d'ajou-

1) Le calcul du nombre de gouttes à employer est donné par la formule suivante, qui résulte de calculs dont on trouverait le détail dans la thèse de Grimberg (p. 31 à 35) :

$$N = \frac{O \times S}{E} \times 2 \text{ millions}$$

N est le nombre de gouttes d'émulsion à employer.

O est le dénominateur du taux d'agglutination limite représenté en fraction.

S est la quantité de sérum employée, exprimée en gouttes ou fraction de goutte.

E est le nombre de bacilles par goutte d'émulsion.

ter en une seule fois, la dose convenable de bacilles.

Il nous semble toutefois qu'il y a intérêt à rechercher, après saturation, non seulement si le sérum reste ou non doué de propriétés agglutinantes pour chacun des germes avec lesquels il a été mis en contact, mais aussi le taux limite d'agglutination, et de noter s'il est resté le même qu'avant la saturation, ou bien s'il a baissé, et dans quelle mesure. Si par exemple le sérum d'un individu vacciné depuis plus de deux mois contre le bacille typhique agglutine avant la saturation le bacille typhique au taux de 1 p. 1.000; et si, après saturation de ce sérum par le bacille A, le taux agglutinatif reste le même pour T qu'avant saturation (ou s'il ne baisse que légèrement) on en concluera non seulement que l'agglutinine T est une agglutinine spécifique, mais encore qu'elle est fonction d'une infection à bacille typhique. Si au contraire, après saturation par A, le taux agglutinatif pour T baisse dans de grandes proportions (jusqu'à 1 p. 150, ou 1 p. 100 par exemple) on pourra penser que le pouvoir agglutinatif élevé de ce sérum à l'égard du bacille typhique est dû pour une part à une coagglutinine, et pour une part à une agglutinine spécifique; mais le peu d'élévation du taux limite de cette agglutinine spécifique ne permettra pas d'affirmer qu'elle est le fait d'une infection à bacille typhique. A plus forte raison cette remarque s'applique-t-elle chez les vaccinés T. A. B. De plus il y a intérêt à s'assurer que chaque agglutinine a été effectivement et complètement saturée par le microbe correspondant : L'existence des agglutinines non spécifiques étant liée à l'existence des agglu-

tinines spécifiques, il est possible que le fait de saturer incomplètement une agglutinine spécifique laisse persister une coagglutinine dans le sérum.

Il est donc nécessaire de rechercher, après saturation, au taux le plus bas (1/30 en pratique) le pouvoir agglutinatif du sérum pour chacun des germes qui ont servi à la saturation.

Un exemple montrera comment avec Weissenbach après des essais de contrôle nous avons procédé et calculé lorsque nous avons appliqué l'épreuve de la saturation des agglutinines par la technique de Chantemesse et Grimberg.

Sérum J....

Agglutination du sérum brut : T + 1/300
A — 1/30
B + 1/400

1° Calcul des doses de bacilles T et B à employer pour saturer les agglutinines T et B.

Nous avons employé pour l'agglutination notre émulsion habituelle qui titre 350 millions de bacilles par centimètre cube. D'après Grimberg, l'agglutination totale de l'émulsion nécessite l'emploi d'une dose 22 fois plus forte de sérum. Dans les conditions légèrement différentes de nos expériences (1) nous avons constaté que ce chiffre était un peu trop élevé; pour obtenir l'agglutination totale, nous employons une dose de sérum 11 fois plus élevée que la dose correspondant au taux limite.

Le taux limite d'agglutination étant, pour le bacille T,

(1) Chantemesse et Grimberg utilisent pour le séro-diagnostic une émulsion de microbes tués par la chaleur; nous nous sommes servi d'une émulsion de microbes formolés.

de 1 p. 300, dans l'exemple choisi, il faudra 11 centimètres cubes de sérum pour obtenir l'agglutination totale de 300 centimètres cubes d'émulsion. Avec 0 cc. 1 de sérum, quantité sur laquelle on opère, on obtiendra l'agglutination totale de $\frac{300}{11 \times 10}$ centimètres cubes d'émulsion, c'est-à-dire de 954 millions de bacilles typhiques.

Nous employons pour la saturation une émulsion renfermant 3 milliards de bacilles par centimètre cube. Pour avoir 954 millions de bacilles, il nous faut prendre 0 cc. 31 de cette émulsion ou 0 cc. 35 pour une approximation très suffisante.

On trouve de la même façon qu'une dose de 0 cc. 45 d'émulsion de paratyphique B serait nécessaire pour saturer le pouvoir agglutinant correspondant (taux limite 1/400), dans le sérum pris pour exemple.

2° On dispose l'expérience de la façon suivante :

Dans un tube à agglutination, stérilisé et bouché, on mélange 0 cc. 1 de sérum à saturer
0 cc. 35 d'émulsion de bacilles A (émulsion titrant 3 milliards de bacilles par cm^3)
0 cc. 55 d'eau physiologique.

Dans un deuxième tube semblable au premier on mélange
0 cc. 1 de sérum à saturer
0 cc. 45 d'émulsion de bacilles B
0 cc. 45 d'eau physiologique.

On a par conséquent dans chacun de ces deux tubes 1 centimètre cube de sérum dilué à 1 p. 10.

Après mélange soigneux par agitation, on laisse la

saturation se faire pendant 12 heures à la température du laboratoire. Il est bon d'agiter les tubes à deux ou trois reprises pendant ces 12 heures.

3° Ce délai écoulé, on centrifuge et on cherche le pouvoir agglutinatif limite du sérum saturé. Dans l'exemple choisi le résultat était le suivant :

Sérum saturé par T : T — 1/50 B + 1/400

Sérum saturé par B : B — 1/50 T + 1/300

Les deux agglutinines T et B étaient donc des agglutinines spécifiques.

Nous n'avons appliqué l'épreuve de la saturation des agglutinines à l'étude de nos cas que 23 fois, et pour 17 cas seulement : ce n'est en effet qu'assez tardivement au cours de ce travail que nous avons pu utiliser cette méthode. Les résultats et les différents examens relatifs à chaque cas sont réunis dans le tableau suivant (Tableau XVI).

*
* *

On voit que dans 10 épreuves où les résultats du séro-diagnostic restaient douteux (rapport des taux de 1 à 5, 1 à 4, 1 à 3, 1 à 2), ou bien ne pouvaient être interprétés (rapport de 1 à 1), la réponse donnée par l'épreuve de la saturation a toujours confirmé le résultat de l'hémoculture. Dans 5 épreuves, elle a permis de rectifier une réponse erronée qu'aurait fourni la séro-réaction, si l'on avait considéré comme valable pour le diagnostic le pouvoir agglutinant dont le taux limite était le plus élevé. Dans tous ces cas la saturation a montré que le sérum ne contenait qu'une seule agglutinine spécifique,

NUMÉROS	NOMS	VACCINATION (Injections)	TEMPS ÉCOULÉ entre la vaccination et le séro-diagnostic	DATE des examens	JOUR de la maladie.
1	8176 Ham..	T (4), janvier 1915.	10 mois.	30.11.15	15e
2	8111 Bai...	T (4). mars 1915.	9 mois.	28.11.15	18e
3	11140 Gir...	Non vacciné.		1.1.16	32e
4	17185 Rob ..	T (3), mars 1915.	15 mois.	1.6.10	9e
5	17249 Pip...	A+B (3) février 1916.	4 mois.	7.6.16	8e
6	17144 Del...	T (4), mars 1915.	15 mois.	19.5.16	15e
7	7983 Gui...	T (4). mars 1915.	4 mois.		
		A+B (1) février 1916.	9 mois.	28.11.15	8e
					14e
					16e
					22e
8	18273 Lay..	T (3), février 1915.	16 mois.	6.7.16	11e
				11.7.16	16e
				16.7.16	21e
9	7786 Gra..	Non vacciné.		15.11.15	30e
					37e
10	17346 Laf...	T (4), décembre 1914.	18 mois.	10.6.16	10e
11	8628 Van ..	T (4), janvier 1914.	23 mois.	6.12.15	11e
12	8049 Bro ..	T (4), avril 1913.	2 ans, 7 mois.	25.11.15	20e
					25e
13	19538 Cou..	T (4), sept. 1915.	11 mois.	24.9.16	23e
14	19339 Bla...	T (3), décembre 1914.	20 mois.	13.8.16	8e
					13e
					21e
					30e
15	20633 Bol...	T (4), mai 1915.	13 mois.	30.9.16	10e
		A B (3), juin 1916.	4 mois.	6.10.16	16e
				25.10.16	35e
16	19400 Cu ...	T (4), avril-mai 1915.	15 mois.	7.8.16	9e
		T A B (4), avril-mai 1916.	3 mois.	13.8.16	15e
				18.8.16	20e
				23.8.16	25e
17	19296 Jol...	T (4), septembre 1915.	11 mois.	13.8.16	7e
				13.8.16	12e
				18.8.16	15e
				21.8.16	19e
18	18707 Hen..	T (4), novembre 1914.	20 mois.	25.8.16	23e
		AB (3), février 1916.	5 mois.		

l'agglutinine correspondant au germe isolé du sang. Enfin dans 4 cas, deux agglutinines spécifiques subsistaient après saturation ; dans l'un d'eux la preuve de l'existence d'une infection mixte a été faite; dans les

VI

SELLES	SÉRO-DIAGNOSTIC Taux limité du pouvoir agglutinant du sérum brut. T	A	B	RAPPORT des taux.	ÉPREUVE DE LA saturation des agglutinines.
	1/1000	0	1/2000	1 à 2	Une seule agglutinine spécifique — B.
B	1/500	0	1/13000	1 à 26	Une seule agglutinine spécifique — B.
	1 100	1 100	1 300	1 à 3	Une seule agglutinine spécifique — B.
	1 50	1/50	1/30	1 à 1	Une seule agglutinine spécifique — T.
	1 100	1 30	1 50	1 à 2	Une seule agglutinine spécifique — T.
	1/250	1/30	1/50	1 à 5	Une seule agglutinine spécifique — T.
	1/500	0	1/500	1 à 1	Deux agglutinines spécifiques — T et B.
B + T	1 1000	0	1 1500	1 à 1,5	Deux agglutinines spécifiques — T et B.
B + T	1 1500	0	1 5000	1 à 2,3	Deux agglutinines spécifiques — T et B.
	1/30	1/250	1/100	1 à 2,5	Deux agglutinines spécifiques — T et B.
	1 30	1 250	1 100	1 à 2,5	Une seule agglutinine spécifique — B.
	1/30	0	1/900		
	1/50	1/250	0	1 à 5	Une seule agglutinine spécifique — T.
	1/200	1/250	0	1 à 1,2	Une seule agglutinine spécifique — T.
	1/100	1/250	0	1 à 2,5	Une seule agglutinine spécifique — A.
	1/100	1/50	0	1 à 2	Une seule agglutinine spécifique — A.
	0	1/20	1/50	1 à 2,5	Une seule agglutinine spécifique — A.
	0	1/500	1/50	1 à 10	Une seule agglutinine spécifique — A.
	0	1/30	0		Aucune agglutinine spécifique.
	0	0	0		
	1/30	0	0		
	1/50	1/50	0	1 à 1	
	1/50	1/50	0	1 à 1	Deux agglutinines spécifiques — T et A.
0	1/300	1/300	1/50	1 à 1	Deux agglutinines spécifiques — T et A.
rines 0	1/300	1/300	1/50	1 à 1	
	1/300	1/300	0	1 à 1	Deux agglutinines spécifiques — T et A.
0	0	0	0		
	0	0	0		
	1/30	0	0		
	1/30	0	0		Une agglutinine spécifique — T.
	1/100	0	1/100	1 à 1	
	1/500	0	1/500	1 à 1	
	1/300	0	1/250	1 à 1,2	
	1/300	0	1/400	1 à 1,3	Deux agglutinines spécifiques — T et B.
	1/30	1/800	1/100	1 à 8	Une agglutinine spécifique A.

3 autres, il ne nous a été possible d'isoler qu'un seul germe, malgré nos recherches dans le sang, les selles et les urines.

Chez l'un de ces trois malades, qui avait été soumis

à la vaccination antityphique, le taux de l'agglutinine spécifique T était trop peu élevé pour qu'on puisse en tenir compte — il ne dépassait en effet pas le 1 p. 50 — au contraire chez les deux autres il a atteint respectivement 1 p. 300 (à trois reprises successives), et 1 p. 500, et par conséquent l'influence de la vaccination ne pouvait être mise en cause.

Remarquons que dans ces deux derniers cas, comme d'ailleurs chez le malade pour lequel l'existence d'une infection mixte a pu être bactériologiquement démontrée, le rapport des taux limite a presque toujours été voisin de l'unité (1 à 1; 1 à 1,5; 1 à 3,5; 1 à 1; 1 à 1; 1 à 1; 1 à 1; 1 à 1,2; 1 à 1,3). Nous nous bornons pour l'instant à signaler le fait : par la saturation, nous avons pu mettre en évidence l'existence de deux agglutinines spécifiques dont les taux d'agglutinations étaient suffisamment élevés pour que le diagnostic d'infection mixte fut probable, les deux agglutinines atteignaient généralement de façon persistante des taux, non seulement élevés, mais égaux ou voisins l'un de l'autre.

Même en considérant comme infections mixtes les deux cas dans lesquels une confirmation bactériologique n'a pu être apportée, nous n'aurions, pour l'ensemble de nos observations, que la faible proportion de 1 p. 100 d'infections mixtes; d'ailleurs les cas confirmés d'infection simultanée par deux des germes ou par les trois germes du groupe typho-paratyphique ne sont pas communs : Castellani en a signalé quelques exemples ; il a publié en particulier en 1915 un cas d'infection triple, sans hémoculture, mais pour lequel les germes

TAB avaient été retrouvés dans les selles. La saturation des agglutinines avait montré l'existence dans le sérum des trois agglutinines spécifiques correspondantes.

Auparavant quelques cas d'infections mixtes dont certains sont d'ailleurs discutables avaient été signalés, par divers auteurs (1); enfin en 1916, Marcel Labbé en a signalé un nouvel exemple (séro-diagnostic positif pour T et B), présence du bacille typhique dans le sang, présence du paratyphique B dans les selles et la bile. L'épreuve de la saturation n'a pas été faite.

C'est en revanche grâce à cette épreuve complémentaire que purent être interprétés avec exactitude les séro-réactions en apparence paradoxales, qui ont fait le sujet de l'intéressant mémoire publié en mars 1916 par Sacquépée et auquel nous avons fait allusion plus haut. Il s'agissait de 7 cas de fièvre typhoïde avec hémoculture positive, non seulement pour le bacille typhique, mais aussi et à un taux plus élevé, pour le paratyphique B. L'épreuve de la saturation montrait que les agglutinines T et B étaient spécifiques. L'enquête épidémiologique prouva que tous ces malades avaient été, moins d'un mois avant le début de leur fièvre typhoïde, atteints d'intoxication alimentaire provoquée par le paratyphique B qui fut retrouvé dans les selles chez la plupart d'entre eux. Il s'agissait donc d'infections successives ; (2) enfin, dans un dernier cas où la saturation

(1) Berg et Libmann, Beckers, Jurgens, Feyfer, et Kayser, Fischer, Graf, Kayser, Bryon, et Kayser, Conradi, Gaethgens, Levy et Gaethgens, Thomas, Nischer, Busse, Popp, Minelli, Bitter, etc...

(2) Courmont, Chattot et Pierret ont signalé un cas analogue de séro-diagnostic paradoxal dû à deux infections successives.

confirmait l'existence de deux agglutinines spécifiques T et A, bien que par une première hémoculture on n'ait trouvé que du paratyphique A ; les deux bacilles T et A, furent ultérieurement isolés du sang. Ces faits confirment la valeur du séro-diagnostic, et montrent que, complété par l'épreuve de Castellani, il peut donner parfois une réponse plus complète, et par conséquent plus exacte que l'hémoculture.

Chantemesse et Grimberg pensent que la fièvre typhoïde des cliniciens correspond souvent non pas à une infection unique (éberthienne ou paratyphoïdique), mais bien à une infection multiple constituée par un mélange de deux ou trois germes du groupe typhique, avec prédominance habituelle de l'un d'entre eux. Par la technique habituelle de l'hémoculture, on n'isole que la forme qui domine. Grâce à une technique spéciale de séparation des microbes (1), Chantemesse et Grimberg ont pu, sur 160 malades examinés pour lesquels ils ont fait 30 hémocultures, isoler dans 7 cas des bacilles appartenant au groupe typho-paratyphique, associés dans le sang, alors que l'hémoculture par les procédés habituels ne permettait de mettre en évidence qu'une seule variété microbienne : le bacille prédominant dans le sang.

(1) Cette technique que l'on trouvera décrite complètement dans la thèse de Grimberg est basée sur le principe suivant : Si l'on ensemence au-dessus d'une couche de sable un mélange de bacille typhique et de bacilles paratyphiques au contact d'un sérum spécifique expérimental agglutinant, seulement soit le bacille typhique, soit l'un des paratyphiques, la filtration à travers la couche de sable de la variété agglutinée est ralentie et les variétés non agglutinées apparaissent les premières au-dessous de la couche de sable.

Il s'agissait 4 fois d'infection T + A (bacille prédominant T)
— 1 fois — A + B — — A)
— 1 fois — T + A + B — — A)

Ils ont appliqué à une cinquantaine de cas l'épreuve de la saturation des agglutinines, mais c'est surtout par l'étude de la température, et des courbes des diverses agglutinines qu'ils ont acquis la conviction de la fréquence de ces infections mixtes (fièvres typhoïdes intriquées), dans lesquelles le plus souvent « l'infection par le bacille typhique se complique soit d'emblée, soit à un moment plus ou moins éloigné de son évolution, d'une autre infection due à l'un des paratyphiques ou quelquefois aux deux ».

Nous avons constaté, que la méthode d'isolement de Chantemesse et Grimberg permettait en effet de séparer deux espèces microbiennes dont les cultures avaient été préalablement mélangées, non seulement par parties égales, mais même lorsque l'un des deux microbes prédominait notablement sur l'autre; ainsi il nous a été facile de séparer les bacilles T et A mélangés, par exemple, dans la proportion de 20 gouttes de culture de bacille typhique pour une goutte de culture de bacille paratyphique A. En revanche, appliquée chez 19 malades, cette méthode ne nous a jamais permis de trouver qu'un seul microbe, celui que nous avions isolé à l'hémoculture par le procédé habituel. Il s'agissait dans 9 cas de sujets non vaccinés, dans 8 cas de sujets vaccinés contre T, et dans 2 cas seulement de vaccinés contre T, A, B.

Même si les infections mixtes sont peu fréquentes

l'épreuve de Castellani trouve son application chaque fois que l'écart des taux limite laisse place au doute (Rapport des taux inférieurs à 1 à 6). Ses résultats confirment ou rectifient dans les cas douteux ceux que fournit la recherche du pouvoir agglutinant du sérum brut; ils permettent l'interprétation des cas où l'on trouve deux ou trois agglutinines de même taux, enfin dans les cas d'infections mixtes ou successives ils complètent les résultats du séro-diagnostic et ceux de la culture du sang, de la bile, des selles ou des urines.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les faits que nous avons exposés montrent qu'il est possible, dans la grande majorité des cas, d'interpréter les résultats de la séro-réaction, c'est-à-dire de distinguer entre elles les agglutinines non spécifiques des agglutinines spécifiques, et parmi ces dernières celles qui peuvent être la conséquence d'une vaccination antérieure de celles qui sont certainement fonction d'une infection typhique ou paratyphique. Cette interprétation résulte de l'application de règles qui se dégagent de l'étude de la séro-réaction chez les sujets vaccinés non atteints d'infection typhique ou paratyphique, et, chez les malades, de l'étude comparée des résultats de la séro-réaction et de l'hémoculture.

Comme nous l'avons vu, ces règles sont basées sur la recherche de la mensuration du pouvoir agglutinatif, et, lorsqu'un sérum est agglutinant pour plusieurs germes, sur l'étude du rapport des taux limite entre eux.

Suivant que le taux agglutinatif limite pour un bacille déterminé atteint un certain chiffre, ou qu'il ne l'atteint pas, notre expérience montre qu'on est ou non en droit d'accorder à une agglutinine une valeur diagnostique ; et

suivant que l'agglutinine dont le taux est le plus élevé prédomine plus ou moins sur les autres, on peut ou non affirmer qu'elle est bien l'agglutinine spécifique. Mais il nous faut faire remarquer que le chiffre qui fixe le taux limite au-dessous duquel nous ne concédons pas de signification diagnostique à une agglutinine n'a pas de valeur absolue : ce chiffre, qui n'est pas le même suivant que le germe agglutiné est le bacille typhique, le paratyphique A ou le paratyphique B, diffère encore suivant que le malade est vacciné ou ne l'est pas, et suivant la nature de la vaccination.

Dans chacun de ces cas, il a été établi par une méthode, dans des conditions déterminées, et ne saurait avoir de signification que pour cette méthode. Rappelons que dans ce travail, c'est le procédé macroscopique qui a été employé, que nous avons utilisé des émulsions en eau physiologique de microbes formolés (émulsions titrant 350 millions de germes par centimètre cube), et que nous avons noté les résultats après quatre heures de séjour à l'étuve à 37°.

Bien que, chemin faisant, nous ayons déjà formulé ces règles, en exposant les faits dont elles sont la conséquence, nous croyons utile de les grouper ici, et de montrer par quelques exemples comment elles peuvent être appliquées.

1° Agglutinations simples.

a) *Chez les non vaccinés*, un séro-diagnostic est valable quand le taux limite d'agglutination atteint ou dépasse

1 p. 50 pour le bacille typhique et le paratyphique A, 1 p. 100 pour le paratyphique B.

b) *Chez les vaccinés* contre le bacille typhique seul, ou contre le typhique et les paratyphiques, lorsque la vaccination remonte à moins de deux mois, les renseignements fournis par la séro-réaction sont dénués de toute signification.

Chez les vaccinés contre le bacille typhique seul, lorsque la vaccination remonte à plus de deux mois, nous ne tenons compte, pour conclure au diagnostic d'infections à bacille typhique, que d'un taux d'agglutination typhique égal ou supérieur à 1 p. 200; pour conclure au diagnostic d'infection paratyphique A, nous ne tenons compte que d'un taux d'agglutination du bacille paratyphique A égal ou supérieur à 1 p. 50; et pour conclure au diagnostic d'infection paratyphique B que d'un taux d'agglutination du paratyphique B égal ou supérieur à 1 p. 100.

Chez les vaccinés contre les bacilles typhique et paratyphiques, lorsque la vaccination remonte à plus de deux mois, nous ne tenons compte, pour conclure au diagnostic d'infection à bacille typhique, que d'un taux d'agglutination minimum du bacille typhique atteignant 1 p. 300 dans le courant du troisième mois qui suit la vaccination, et 1 p. 200 au delà de cette époque. Pour conclure au diagnostic d'infection paratyphique A ou B nous exigeons un taux d'agglutination minimum du bacille paratyphique A ou B atteignant 1 p. 100. Si dans le courant du troisième mois qui suit la vaccination on considérait comme valable une agglutination de 1 p. 200

vis-à-vis du bacille typhique on serait exposé à l'erreur dans 6 p. 100 des cas seulement.

2° Agglutinations multiples.

L'expérience montre que chaque fois que plusieurs agglutinines existent simultanément dans un sérum, on ne commet pas d'erreur en considérant comme spécifique, et indicatrice du diagnostic de l'infection en cause, l'agglutinine dont le taux limite est le plus élevé, si ce taux est au moins six fois supérieur à celui des autres agglutinines.

Si par contre le taux de l'agglutinine prédominante n'est que cinq fois, ou quatre fois supérieur à celui des autres agglutinines (à plus forte raison si les taux des agglutinines multiples se rapprochent davantage l'égalité), l'agglutinine spécifique n'est pas forcément celle qui prédomine; de plus l'agglutinine prédominante peut aussi n'être pas la seule agglutinine spécifique. Il convient alors de n'accepter qu'avec réserves le résultat brut de l'agglutination. On peut en pareil cas attendre quatre ou cinq jours, puis refaire la séro-réaction ; le résultat de cette nouvelle épreuve sera souvent facile à interpréter. Dans le cas contraire, ou d'emblée si l'on veut apprécier sans risque d'erreur le résultat du premier séro-diagnostic, il faut recourir à l'épreuve de la saturation des agglutinines, qui fera connaître l'existence d'une seule, ou de plusieurs agglutinines spécifiques. Cette notion étant connue, la signification diagnostique de chacun des taux agglutinatifs après saturation sera

appréciée suivant que ce taux atteindra ou non un chiffre minimum, le même que dans le cas d'une agglutination simple.

3° **Séro-diagnostics négatifs.**

Au cours d'une infection typhoïde, un seul séro-diagnostic négatif ne peut permettre aucune conclusion.

Avant le 15e, et surtout avant le 8e jour de la maladie, il n'est pas rare d'observer, surtout au cours de fièvres paratyphoïdes A avérées, des séro-agglutinations nulles, ou de taux trop faible pour qu'on puisse les considérer comme valables; on ne saurait donc accorder aucune signification, même à plusieurs séro-diagnostics négatifs, lorsqu'ils sont faits avant le 15e jour de la maladie. Nous avons vu qu'il n'était pas rare d'observer, dès les premiers jours de la défervescence, une disparition rapide du pouvoir agglutinant, et nous avons insisté sur le caractère parfois éphémère du pouvoir agglutinant du sérum, en particulier dans les infections à bacille paratyphique A. L'expérience montre que c'est à partir du 15e jour de la maladie, et jusqu'à la défervescence, qu'on a les chances les plus grandes d'obtenir une séro-agglutination positive, atteignant le taux le plus élevé. Plusieurs séro-diagnostics négatifs, échelonnés à court intervalle, par exemple de cinq en cinq jours, et pendant toute la durée de la maladie, constituent cependant un argument contre le diagnostic d'infection typho-paratyphique; encore cet argument n'a-t-il pas de valeur absolue puisque, dans plusieurs cas de fièvre paratyphoïde A authentifiés par hémoculture, nous avons cons-

taté soit une absence complète de séro-agglutinations, soit des agglutinations de taux insignifiant et sans valeur.

Voici quelques exemples qui montreront comment nous appliquons ces règles :

Soit la formule suivante :

N 1/100.
N′ négatif.
N″ négatif.

Chez un sujet non vacciné le taux de 1 p. 100 sera valable, quel que soit le germe agglutiné; à ce taux au contraire, chez un sujet ayant été soumis à la vaccination antityphique, ou même à la vaccination triple, ce taux agglutinatif exposerait à l'erreur, si le bacille agglutiné à 1 p. 100 était le bacille typhique. Ainsi dans les deux cas Lhe... (N° 8603) (vacciné contre T) S. R : T + 1/100, A + 1/30 B — 1/30; et Gil..., (N° 19.401) (vacciné contre T. A. B.), S. R : T + 1/100 A — 1/30, B — 1/30, l'hémoculture montrait qu'il s'agissait en réalité d'une paratyphoïde A. En revanche, l'agglutination des paratyphiques A ou B à ce taux de 1 p. 100, chez un vacciné T ou T, A, B serait valable : nous avons toujours noté dans ces conditions la concordance de l'hémoculture avec le résultat de la séro-réaction.

Les considérations précédentes s'appliqueraient à toute formule de séro-réaction positive pour un seul germe, entre 1 p. 50 et 1 p. 200; nous savons que même chez un non vacciné une séro-réaction dont le taux limite n'atteint pas au moins 1 p. 50 n'a pas de valeur indicatrice; au contraire, une agglutination dépassant 1 p. 200, serait

valable dans tous les cas, même chez les vaccinés, quelle que soit la vaccination, et pourvu que la dernière injection de vaccin date de plus de deux mois. L'interprétation de la valeur d'une agglutinine existant seule dans un sérum est donc relativement simple.

Soit maintenant une formule analogue à la suivante :

N + 1/100
N′ + 1/50
N″ négatif.

Chez un sujet non vacciné, les taux de 1 p. 100 et de 1 p. 50 peuvent l'un et l'autre avoir une signification diagnostique, mais dans le cas particulier le rapport des taux n'est que de 1 à 2. Il serait impossible d'affirmer en pareil cas que l'agglutinine dont le taux prédomine est spécifique, et seule spécifique : on risquerait de commettre une erreur (l'agglutinine spécifique pouvant être celle dont le taux est le plus faible), ou de faire un diagnostic incomplet, si l'agglutinine N′ était, elle aussi, spécifique (infection mixte). Une enquête rigoureuse obligerait donc en pareil cas à recourir d'emblée à l'épreuve de la saturation des agglutinines, mais pratiquement on pourrait aussi négliger l'erreur possible, au moins provisoirement, à la condition de faire quelques jours après le premier un nouveau séro-diagnostic, qui, le plus souvent, donnerait un résultat d'interprétation facile. Dans le cas contraire, il faudrait avoir recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines.

Chez un malade vacciné à l'égard du bacille typhique, formule (N + 1/100, N′ + 1/50, N″ négatif) aurait une valeur toute différente suivant que l'agglutinine la plus

élevée en taux serait une agglutinine typhique ou une agglutinine paratyphique.

Dans le premier cas : T + 1/100, A + 1/50, B — 1/30, le pouvoir agglutinant à l'égard du bacille typhique peut non seulement être le fait d'une agglutinine non spécifique, comme dans le cas Var... (Tableau XI, N° 53), mais surtout être une agglutinine de vaccination. L'interprétation est donc impossible, et il convient d'attendre quelques jours, et de refaire ensuite la séroréaction.

Si le germe agglutiné à 1 p. 100 est un paratyphique comme dans l'exemple : T + 1/50, A + 1/100, B — 1/30, on risquera peu de se tromper en considérant l'agglutinine prédominante comme indicatrice du diagnostic, mais il sera prudent de refaire ultérieurement le sérodiagnostic, ou bien de pratiquer la saturation. Cette épreuve renseignera sur la nature, spécifique ou non, de l'agglutinine paratyphique. Si d'autre part la saturation montre que l'agglutinine typhique est spécifique, on ne pourra savoir, étant donné son faible taux, si elle résulte de la vaccination, ou si elle est le fait d'une infection.

Enfin, chez un malade vacciné contre les bacilles typhique et paratyphique A et B, la formule N + 1/100, N′ + 1/50, N″ négatif ne pourrait être utilisée si le bacille agglutiné à 1 p. 100 était le bacille typhique. Si le bacille agglutiné à 1 p. 100 était un des paratyphiques, comme dans la formule T + 1/50, A + 1/100, B, négatif, il y aurait de grandes chances pour que l'agglutinine A corresponde au diagnostic du germe

infectant, mais on ne pourrait l'affirmer en se basant sur cette seule épreuve, à moins de recourir à la saturation des agglutinines, car le rapport des taux étant de 1 à 2, il serait possible que le seul pouvoir agglutinant spécifique soit l'agglutinine T, et dans le cas particulier son faible taux lui enlèverait toute signification diagnostique.

Soit enfin la formule suivante :

N + 1/300
N′ + 1/50
N″ négatif

dans laquelle l'agglutinine du taux le plus élevé dépasse 1/200. (Rapport des taux de 1 à 6). Quel que soit le germe agglutiné, et même chez un vacciné (à la condition bien entendu que la vaccination remonte à plus de deux mois), on pourra légitimement conclure qu'il y a une seule agglutinine spécifique due à l'infection en cause, l'agglutinine du taux le plus élevé comme dans les cas suivants :

Tableau VII N° 17 Gui... (Non vacc. T + 1/300, A nég, B + 1/50
— VIII N° 2 Mar... (Vacc. T) T + 1/300, A + 1/30, B + 1/50
— X N° 8 Gou... (Non vacc.) T + nég, A + 1/500, B + 1/50
— XI N° 33 Hen... (Vacc. TAB) T + 1/30, A 1/800, B + 1/100
— XVIII N° 19 Dor... (Vacc. T) T 1/50, A — 1/30 B, + 1/300

Dans ces exemples, pris parmi un très grand nombre de cas analogues, le taux prédominant dépasse 1 p. 200, et le rapport des taux est supérieur à 1 à 6. Dans ces conditions le résultat de l'hémoculture a toujours confirmé la réponse fournie par le séro-diagnostic.

Supposons au contraire la coexistence de deux agglu-

tinines, dont l'une dépasse 1 p. 200 et dont l'autre est inférieure à la première, l'écart des taux étant moins grand que l'écart de 1 à 6, comme dans la formule :

N + 1/300
N′ + 1/200
N″ + 1/100

En pareil cas il peut arriver que le germe le plus agglutiné ne soit pas le germe infectant, même chez les non vaccinés, comme dans l'exemple suivant (Tableau VII N° 14 Gra... Non vacciné, Hémoculture : bacille typhique).

S. R. au 36e jour T + 1/50 A + 1/250 B — 1/30
— 37e jour T + 1/200 A + 1/250 B — 1/30

Saturation au 30e et au 37e jour : une seule agglutinine spécifique T.

L'interprétation de cas semblables a particulièrement gêné les auteurs qui s'en tiennent à la seule recherche des taux limite. Pour éviter tout risque d'erreur, ils ont été amenés à n'accorder de valeur qu'à la constatation d'un taux limite très élevé. Ils ont ainsi perdu le bénéfice de l'usage du séro-diagnostic, précisément dans les cas les plus intéressants pour le médecin : au début de la maladie, si on ne pratique pas l'hémoculture, et dans les infections légères, quand l'hémoculture est négative. Il faut en pareil cas avoir recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines, qui montrera que l'agglutinine spécifique est tantôt celle qui prédomine, comme chez Gir... (Tableau XIII) (Hémoculture : Paratyphique B), S. R. : T + 1/100 A + 1/100 B + 1/300,

ou chez Lof... (Tableau XI) (Hémoculture : Paratyphique A) S. R. : T + 1/100 A + 250 B — 1/30;

Tantôt celle dont le taux est le moins élevé, comme chez Lay... Tableau XIV). (Hémoculture : Paratyphique B.) S. R. : T + 1/30 A + 1/250 B + 1/100, ou Gra... plus haut cité;

Tantôt enfin que les deux agglutinines sont spécifiques: comme Gui... (Tableau XIV). (Hémoculture : Paratyphique B, Selles : B + T.)

S. R. : 14e jour T + 1/500 A — 1/30 B + 1/500.
S. R. : 16e jour T + 1/1.000 A — 1/30 B + 1/1.500.

Ou chez Bob.. (Tableau XII). Hémoculture : paratyphique A.

S. R. : 10e jour T + 1/300 A + 1/300 B + 1/50.
S. R. : 16e jour T + 1/300 A + 1/300 B + 1/50.

L'épreuve de la saturation des agglutinines ayant permis d'établir dans chacun de ces cas la nature spécifique ou non spécifique des agglutinines trouvées, il ne reste plus qu'à évaluer, en se basant sur l'élévation de chacun des taux agglutinatifs spécifiques, s'ils peuvent être fonction de la vaccination, ou si par contre on peut à bon droit les considérer comme fonction de l'infection correspondante.

Ces exemples, que l'on pourrait multiplier montrent qu'il ne suffit pas de lire la formule d'une séro-réaction pour en comprendre la signification, et que si l'on considérait toujours comme valable une agglutinine isolée, quel que soit son taux, ou celle des agglutinines dont le taux prédomine sur les autres, on s'exposerait à de

multiples erreurs. Toute formule de séro-réaction doit être déchiffrée : la même formule peut avoir une valeur diagnostique ou n'en pas avoir, et peut, suivant les cas particuliers signifier qu'il y a infection par un germe ou par un autre germe, par un seul ou par plusieurs.

C'est au clinicien qu'il appartiendra, le plus souvent, de faire cette interprétation, soit qu'il reçoive d'un laboratoire le résultat de la séro-réaction, soit qu'il la fasse lui-même. Ce n'est qu'en tenant compte du mode de technique employée, du stade de la maladie, de l'ancienneté et de la nature de la vaccination, etc... qu'il pourra, en toute connaissance de cause, donner aux chiffres leur signification exacte, et par conséquent obtenir de la séro-réaction son rendement maximum.

VALEUR DU SÉRO-DIAGNOSTIC

En ce qui nous concerne, nous trouvons, pour la totalité de nos observations, que les cas dans lesquels il y aurait eu discordance entre les résultats de la séro-réaction et ceux de l'hémoculture n'atteignent pas 2 p. 100, tant chez les vaccinés (vaccin antityphique ou vaccin triple), que chez les non vaccinés.

Mais on ne peut obtenir ce pourcentage élevé de résultats exacts qu'à la condition de ne pas utiliser un certain nombre de séro-réactions que l'on est obligé de considérer comme non interprétables; il est évident que si la proportion des séro-réactions éliminées de la sorte était par trop considérable, la valeur pratique de la méthode en serait par là même amoindrie. Nous avons donc recherché quelle était, par rapport à la totalité des cas étudiés, la proportion des séro-réactions de taux suffisant pour qu'on puisse leur accorder une valeur diagnostique. Il est important de connaître cette proportion, non seulement pour l'ensemble des résultats, mais aussi pour chaque catégorie de malades. Les chiffres que nous avons trouvés sont les suivants :

Proportion des séro-réactions utilisables
(et exactes sauf 1 à 2 p. 100 d'erreur).

1° Infections à bacille typhique.

du 1er au 10e jour de la maladie : 50 p. 100 (pour 24 réactions)
au delà du 10e — — 70 p. 100 (pour 30 réactions)
Pour l'ensemble des cas, 61 p. 100 (pour 54 réactions)

2° Infections à bacille paratyphique A.

du 1er au 10e jour de la maladie : 53 p. 100 (pour 77 réactions)
au delà du 10e jour — 79 p. 100 (pour 99 réactions)
Pour l'ensemble des cas, 68 p. 100 (pour 176 réactions)

3° Infections à bacille paratyphique B.

du 1er au 10e jour de la maladie : 73 p. 100 (pour 15 réactions)
au delà du 10e jour — 100 p. 100 (pour 23 réactions)
Pour l'ensemble des cas, 89 p. 100 (pour 38 réactions)

4° Ensemble des infections typho-paratyphiques.

du 1er au 10e jour de la maladie : 55 p. 100 (pour 116 réactions)
au delà du 10e jour — 81 p. 100 (pour 151 réactions)
Pour l'ensemble des cas, 70 p. 100 (pour 268 réactions)

Il est intéressant aussi d'étudier comment varie, sous l'influence de la vaccination, la proportion des résultats utilisables :

Ces variations sont les suivantes :

Résultats utilisables chez les non vaccinés, 80 p. 100.

Résultats utilisables chez les vaccinés (vaccin antityphique) : 69 p. 100.

Résultats utilisables chez les vaccinés (vaccin triple) : 59 p. 100.

Résultats utilisables pour la totalité des vaccinés : 66 p. 100.

L'influence de la vaccination se fait donc sentir surtout pour les séro-réactions faites dans les dix premiers jours. A ce moment, chez les non-vaccinés, on trouve 71 p. 100 de résultats utilisables, alors que chez les vaccinés on n'en observe que 51 p. 100 (vaccinés T : 52 p. 100, vaccinés T A B : 50 p. 100). Au contraire, lorsque la séro-réaction est faite au delà des dix premiers jours, la proportion des résultats utilisables chez les vaccinés monte à 79 p. 100 (vaccinés T : 84 p. 100, vaccinés T A B : 67 p. 100). Elle n'est alors que faiblement inférieure à la proportion trouvée chez les malades non vaccinés au delà des dix premiers jours (86 p. 100).

Ces chiffres montrent que, malgré la vaccination, la séro-réaction reste une méthode non seulement exacte, mais de bon rendement : lorsqu'on a éliminé du total des résultats tous ceux qui, par suite de la faiblesse du pouvoir agglutinant peuvent exposer à une erreur, pour ne retenir que ceux dont l'exactitude est quasi-certaine, il reste, dès les premiers jours de la maladie, une proportion de résultats valables supérieure à 50 p. 100. Dès le premier septenaire par conséquent, le médecin peut avoir intérêt à recourir au séro-diagnostic, surtout si l'hémoculture ne peut être faite, ou lorsqu'elle donne un résultat négatif. Il est incontestable d'ailleurs qu'à ce stade précoce l'hémoculture donne des résultats plus constants que la séro-réaction.

Inversement, à partir du milieu du 2e septenaire,

alors que fréquemment l'hémoculture donne un résultat négatif, la proportion des séro-réactions valables s'élève, même chez les vaccinés, et quelle que soit d'ailleurs la nature de la vaccination, elle dépasse les 2/3 des cas, et se maintient la même jusqu'à la défervescence. C'est à ce moment, plus tardivement encore pour le diagnostic des rechutes, ou le diagnostic rétrospectif des infections typho-paratyphiques, que le recours à la séro-réaction sera surtout avantageux.

Ainsi, déjà précieux en raison de facilités de réalisation pratique qu'il procure en toutes circonstances, le séro-diagnostic offre encore l'avantage de pouvoir être appliqué avec succès dans des circonstances où les méthodes basées sur l'isolement des germes resteraient impuissantes. Il doit ces avantages à la persistance du pouvoir agglutinant du sérum, plus grande que la durée de la septicémie qui lui a donné naissance, et au fait qu'il est basé sur la recherche de modifications humorales qui retentissent dans tout l'organisme, même si le germe infectant reste localisé en un point de l'économie (cavité pleurale, périoste, etc...). Il possède à cet égard une supériorité évidente sur l'hémoculture pour le diagnostic de certaines complications.

Enfin, complété par l'épreuve de la saturation des agglutinines, il permet de soupçonner l'existence des infections mixtes, alors que l'hémoculture ne donne en pareil cas qu'une réponse incomplète.

CONCLUSIONS

I. — Le séro-diagnostic de Widal permet, comme le confirment nos vérifications, basées sur l'étude de 400 cas environ, avec plus de 500 séro-réactions dont les résultats ont été comparés à ceux de l'hémoculture, de distinguer, avec une proportion d'erreurs qui ne dépasse pas 1 à 2 p. 100, les infections typhoparatyphiques entre elles, et ce groupe nosologique des autres maladies, aussi bien chez les vaccinés (vaccination antityphique, ou vaccination triple), lorsque la dernière injection de vaccin remonte à deux mois au moins, que chez les non vaccinés. La valeur du séro-diagnostic, récemment objet de discussions, particulièrement chez les sujets soumis à la vaccination, ne saurait par conséquent être mise doute.

Le problème dont la séro-réaction apporte la solution est néanmoins devenu plus complexe qu'autrefois : la fréquence des coagglutinines, particulièrement au cours des infections typhoparatyphiques qui sont elles-mêmes d'observation beaucoup plus fréquente que par le passé, rend quelquefois délicate l'interprétation du séro-diagnostic des infections typhoparatyphiques entre

elles. De plus, à la suite de la vaccination, peuvent persister dans le sérum des agglutinines spécifiques qu'il faut savoir ne pas confondre avec les agglutinines d'infection.

II. — Pour distinguer entre elles les agglutinines spécifiques, qui sont fonction d'une infection typhique ou paratyphique, les agglutinines spécifiques, qui sont fonction de la vaccination, et les coagglutinines non spécifiques, on se base sur l'étude de la mensuration des pouvoirs agglutinatifs, en tenant compte de la valeur absolue des taux limite, et s'il y a agglutinations multiples, de leurs valeurs comparées les unes aux autres. Il faut donc que la technique employée, quelle qu'en soit d'ailleurs la variante, permette non seulement de faire une mensuration aussi exacte que possible du pouvoir agglutinant du sérum, mais aussi d'attribuer une signification constamment identique à chacun des taux agglutinatifs limite trouvés, au cours d'une même épreuve et d'une épreuve à une autre. A ce point de vue nous insistons sur la nécessité d'utiliser exclusivement, pour le séro-diagnostic, des souches microbiennes dont l'agglutinabilité a été éprouvée, et reconnue être *élevée*, *fixe* et *élective*.

Le chiffre qui fixe le taux limite du pouvoir agglutinant du sérum ne peut pas désigner de grandeur absolue; ce chiffre n'a de signification que pour une méthode et dans des conditions déterminées toujours les mêmes; on ne peut opposer deux chiffres fournis par deux opérateurs avec deux méthodes différentes; on ne peut

comparer que les résultats fournis par une même méthode contrôlée par les résultats de l'hémoculture et l'ensemble des autres recherches de laboratoire. Il convient donc de rappeler que les chiffres qui figurent dans ces conclusions se rapportent à des taux d'agglutination recherchés par le procédé microscopique, avec des émulsions microbiennes formolées de titre constant et de concentration faible (350 millions de germes par centimètre cube) et que les résultats ont été notés après quatre heures de séjour à l'étuve à 37°.

III. — Ces résultats nous autorisent à affirmer que :

1° Chez les sujets non vaccinés, un séro-diagnostic n'est valable que si le taux limite d'agglutination atteint ou dépasse 1 p. 50 pour les bacilles typhique et paratyphique A, 1 p. 100 pour le bacille paratyphique B.

2° Chez les sujets vaccinés, quel que soit le mode de vaccination, lorsque la dernière injection vaccinale remonte à moins de deux mois, les renseignements fournis par la séro-réaction sont dénués de toute signification.

3° Chez les sujets vaccinés contre le bacille typhique seul, lorsque la dernière injection vaccinale remonte à plus de deux mois, un taux d'agglutination égal ou supérieur à 1 p. 200 pour le bacille typhique, à 1 p. 50 pour le paratyphique A, à 1. p. 100 pour le paratyphique B, ont seuls une valeur pour le diagnostic de l'infection correspondante.

4° Chez les sujets vaccinés à la fois contre les bacilles typhique et paratyphiques, un taux d'agglutination

égal ou supérieur à 1 p. 300 dans le courant du troisième mois, à 1 p. 200 à partir du quatrième mois qui suit la vaccination, a seul une valeur pour le diagnostic d'infection à bacille typhique. Un taux égal ou supérieur à 1 p. 100 est valable, dès le début du troisième mois qui suit la dernière injection vaccinale, pour le diagnostic d'une infection à bacille paratyphique A ou B.

5° Lorsque plusieurs agglutinines existent simultanément dans un sérum, on ne commet pas d'erreur en considérant comme indiquant la nature de l'infection l'agglutinine prédominante, si le taux limite de celle-ci est au moins six fois supérieur au taux limite des autres agglutinines. Par contre, si le taux limite de l'agglutinine prédominante est moins de six fois supérieur au taux limite des autres agglutinines, l'agglutinine dont le taux limite est le plus élevé n'est pas nécessairement celle qui correspond au germe infectant. Il faut alors, ou bien refaire quelques jours plus tard une deuxième séro-réaction, qui en règle générale, donnera un résultat d'interprétation facile, le taux d'agglutination pour le germe infectant ayant suffisamment distancé les autres, ou bien avoir d'emblée recours à l'épreuve de la saturation des agglutinines.

6° L'épreuve de la saturation des agglutinines permet de distinguer entre elles les agglutinines spécifiques et les coagglutinines. Cette épreuve est le complément indispensable du séro-diagnostic lorsque l'écart des taux est insuffisant à faire connaître qu'elle est certainement l'agglutinine spécifique.

7° L'épreuve de la saturation des agglutinines permet

de porter un diagnostic exact dans les cas d'infections mixtes ou successives typhoparatyphiques, et d'interpréter avec précision le résultat de séro-réactions qui, sans elle, pourraient paraître paradoxales, ou resteraient inutilisables.

8° L'existence parfois éphémère du pouvoir agglutinant du sérum, en particulier au cours des infections à bacille paratyphique A, empêche de permettre aucune conclusion lorsqu'on constate, au cours d'une infection typhoïde, un séro-diagnostic négatif. L'absence persistante de tout pouvoir agglutinant, lorsque la séro-réaction est répétée à courts intervalles pendant toute la durée de la maladie, est cependant un argument contre le diagnostic d'infection typhoparatyphique.

IV. — Conformément à ces indications, le séro-diagnoctic peut être interprété dans 70 p. 100 de la totalité des cas, sans que l'erreur à laquelle on s'expose dépasse 1 à 2 p. 100. Dans 30 p. 100 des cas, un coefficient plus élevé d'erreur possible empêcherait d'interpréter les résultats avec certitude.

1° L'époque de la maladie à laquelle on a le plus de chances de faire un séro-diagnostic utilisable s'étend depuis le milieu du deuxième septenaire jusqu'à la défervescence. Les séro-diagnostics que nous avons faits dans ces délais auraient été interprétables et justes dans plus de 80 p. 100 des cas. Au contraire, pendant les dix premiers jours de la maladie, l'interprétation valable n'aurait été possible, pour une seule épreuve, que dans 55 p. 100 des cas; cette proportion est suffisamment

élevée pour permettre au médecin de ne pas se priver du bénéfice du séro-diagnostic dès le début de l'infection ; on voit de plus qu'il y a intérêt à répéter les séro-réactions lorsqu'une première épreuve a donné un résultat impossible à interpréter.

2° Si l'on compare la proportion des séro-réactions interprétables sans risque d'erreur, suivant que les malades sont ou non vaccinés, on obtient les chiffres suivants :

	Résultats interprétables et exacts.
Malades non vaccinés (totalité des cas)	80 p. 100
Malades vaccinés (totalité des cas)	66 p. 100
Malades non vaccinés (à partir du 11e jour de la maladie)	86 p. 100
Malades vaccinés (à partir du 11e jour de la maladie)	79 p. 100

On voit que la vaccination (simple ou triple) n'apporte de difficultés à l'interprétation des résultats que dans une faible mesure, et surtout lorsque le séro-diagnostic est fait dans les premiers jours de la maladie. A partir du 11e jour, les cas interprétables sont à peine moins fréquents chez les malades vaccinés que chez les non vaccinés. L'influence de la vaccination antityphoparatyphique n'est donc pratiquement pas susceptible de diminuer la valeur du séro-diagnostic, ni en exposant à des erreurs inévitables, ni en restreignant le nombre des cas qu'on ne saurait interpréter sans s'exposer à l'erreur.

V. — Aucun motif ne saurait par conséquent s'opposer à l'emploi du séro-diagnostic, ni diminuer la confiance que l'on a eu en lui jusqu'ici. Suivant les circonstances,

ses résultats peuvent avantageusement remplacer ou compléter, et dans tous les cas ils peuvent confirmer ceux des méthodes basées sur l'isolement et l'identification des germes. La séro-réaction de Widal paraît même donner des renseignements plus complets que ceux de l'hémoculture pour le diagnostic des infections typho-paratyphiques mixtes ou consécutives.

Vu : le Président,
F. WIDAL

Vu : pour le Doyen, l'Assesseur,
G. POUCHET

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

P. Abrami. — *Etude sur les coagglutinations typhoparatyphiques.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale. T. IX n° 2, 15 mars 1907, p. 290.

Ch. Achard. — *Quelques observations de fièvres paratyphoïdes.* — Annales de Médecine. Tome II n° 4, juillet 1915, p. 315.

— *Expériences sur l'infection mixte par les bacilles typhique et paratyphique* B.-C.-R. Soc. Biol., 29 juillet 1916, p. 751.

Bancel. — *De la non agglutinabilité primitive, ou de la moindre agglutinabilité de quelques bacilles d'Eberth provenant de l'organisme.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale 1902. P. 519.

J. K. Beckers. — *Zur Frage der Mischinfektion mit Typhus und para-typhusbakterien.* Hygienische Rundschau, 15 mars 1908.

Berg et Liebmann. — *A Case of infection by a paracolibacille, probably secondary of typhic fever.* Journal of Amer Med. Assoc. Chicago 1902, XXXVIII.

Léon Bernard et Jean Paraf. — *L'action anergique de la rougeole et la séro-réaction de Widal.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des hôp. de Paris n^{os} 22-23. 1er juillet 1915, p. 451.

Léon Bernard. — *Les formes légères de la dothiénentérie et l'embarras gastrique fébrile, les limites de la fièvre*

typhoïde. Annales de Médecine. Tome III n° 1, janv., févr. 1916, p. 32.

Léon Bernard et Jean Paraf. — *La séro-agglutination et le diagnostic de l'infection éberthienne des infections paratyphiques*. La Presse Médicale, 2 sept. 1915, p. 333.

— *Les infections typhoïdes chez les sujets vaccinés contre la fièvre typhoïde*. — Annales de Médecine, Tome II n° 5, oct. 1915 p. 443.

De Blasi et Berardini. — *Ricerche alle agglutine del tifo*; Ann. Ig. Sper. 1903, T. XIII, p. 592.

De Blasi. — *Sopra alcune cause d'errore nella sérodiagnosi*. Boll. de Soc. Lamisiana de osped. di Roma 1906 TXXV f. 5, p. 7.

Brill. — *Paratyphoïd Infections*. Proc. New-Yorck. Path. Soc. 1902 n.s. II. 10.

Bruns et Kayser. — Zeitschr. f., Hyg. u. infekt. Leipzig 1903 XLIII. 401-425.

Busse. — *Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen im Blute von nicht Typhuskrankheiten Personen*. Munch. Med. Woch. 26 mai 1908.

A. Cade et E. Vaucher. — *Les réactions agglutinantes dans les infections typhoïdiques et paratyphoïdiques. Etude comparée des indications fournies par l'hémoculture et le séro-diagnostic*. — Annales de Médecine. T. III n° 13, mai-juin 1916, p. 222.

J. Carles. — *Les fièvres paratyphoïdes*. Baillière 1916.

P. Carnot et B. Weill-Hallé. — *Etude bactériologique et clinique de quelques cas de fièvre typhoïde chez des vaccinés*. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris, 11 mars 1915, n^{os} 8-9, p. 153.

A Castellani. — *Die Agglutination bie gemischer infektion und die diagnose der letzteren*. Zeitschr. fur. Hyg. u. infektionkrankheiten. 1902. T. XL p. I.

— *Paratyphoïd. fever in the tropics*. Journal of the Ceylon Branch of the British Med. assoc. Vol. IV, 1907.

A. Castellani. — *Antityphoïd vaccination with attenuated live cultures.* The Lancet, 21 août 1909, p. 529.

A. Castellani. — *Typhoïd and paratyphoïd vaccination with live attenuated vaccine*; mixed vaccines. Trans of the Soc. of trop. Med. and Hyg., janvier 1909, T. VI n° 3 p. 57 et The Lancet 1er mars 1913, p. 595.

A. Castellani et A. J. Chalmers. — *Manual of tropical Medicine.* London, Baillière. 1913.

A. Castellani. — *Brief note on a case of triple infection typhoïd, paratyphoïd A and paratyphoïd B.* The Journal of tropical Medicine and Hygiène. Février 1915, p. 37.

Cerrito. — *Intorno alla tecnica della sérodiagnosi del tifo.* Ann. Ig. Sper. 1904, T. XIV, f. 3, p. 405.

A. Chantemesse et Rodriguez. — *Séro-diagnostic macroscopique et mensuratif.* Congrès français de Médecine, 1912.

A. Chantemesse et A. Grimberg. — *Les fièvres typhoïdes intriquées.* La Presse Médicale, 15 juin 1916, p. 265, et 22 juin 1916, p. 273.

F. Chevrel. — *Bacilles paratyphiques et infections paratyphoïdes.* Thèse Paris 1906.

V. Coleman et Buxton. — *The bacteriology of the blood in typhoïd fever; a report of sixty cases and a statistical study.* New-Yorck pathol. Soc. T. IV, 1er février 1904.

Conradi, Drigalski, Jurgens. — *Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie.* Zeitsch. für Hyg. u. Infect. Leipz. 1903 XLII. 141.

Conradi. — *Ueber mischinfektion durch. T. Und Para.* Deutsch Med. Woch. 1904, p. 1165, 4 août.

P. Courmont, Chattot et R. Pierret. — *Diagnostic des infections paratyphiques.* 1° Bulletin de la Soc. Médicochirurgicale de la XIVe région, 21 décembre 1915.

2e Lyon Médical, 1916.

— *Le séro-diagnostic des infections paratyphiques.*

Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. N^os 19-20, 16 juin 1916, p. 95.

A. Coyon et A. Lemierre. — *Valeur comparée du séro-diagnostic des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes chez les sujets vaccinés, et les non vaccinés contre la fièvre typhoïde.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. N^os 25-26. 27 juillet 1916, p. 1209.

A. Coyon et L. Rivet. — *Etude clinique sur les paratyphoïdes,* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. N^os 29-30. 21 octobre 1915, p. 773.

Creuze. — Thèse Paris, 1892.

P. Danila et A. Stroe. — *Recherches sur les agglutinines des vaccinés successivement contre la fièvre typhoïde et le choléra.* Réunion biologique de Bucharest. Séance du 18 novembre 1915 (in G. R. Soc. Biol. 1916 N° 2, p. 108).

M. Dopter et M. Pauron. — *Diagnostic bactériologique des méningites cérébro-spinales à méningocoques et à paraméningocoques.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris N° 23, 2 juillet 1914, p. 1217.

M. Dopter et E. Sacquépée. — *Bactériologie.* Baillière 1914.

Drigalski. — *Ueber Ergebnisse bei die Bekampfung des Typhus.* Centralblatt f. bakt. Bd. XXXV numéro 6, 1904.

G. Etienne, Jeandelise et Soncourt. — Soc. Méd. Nancy, mars 1915.

G. Etienne. — *Hémoculture et séro-diagnostic.* C. R. Soc. Méd. de Nancy. 14 avril 1915, p. 263.

— *Etude clinique des paratyphoïdes.* — Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., de Paris, N^os 22, 23, 1^er juillet 1915, p. 456.

— *A propos du diagnostic des fièvres paratyphoïdes.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N^os 31,32, 4 nov. 1915, p. 895.

Gaethgens. — Centralblatt 1906.

C. Gautier et R.-J. Weissenbach. — *Infection mixte à bacilles typhique et paratyphique B. Nature mixte de l'in-*

fection non établie par l'hémoculture, indiquée par les résultats de la séro-agglutination et par l'épreuve de la saturation des agglutinines et démontrée par l'isolement dans les selles des deux germes spécifiques. Remarques sur la valeur diagnostique de la séro-réaction de Widal. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N^os^ 11, 12, 6 avril, p. 450.

— *La valeur de la séro-réaction de Widal dans le diagnostic des infections typhique et paratyphiques chez les vaccinés et les non vaccinés. L'épreuve de la saturation des agglutinines.* La Presse Médicale. 21 sept., 1916, p. 413.

— *Le diagnostic des infections typhique et paratyphiques, chez les vaccinés et les non vaccinés, par la séro-réaction de Widal. Valeur de l'épreuve de la saturation des agglutinines dans les cas d'agglutinations multiples.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, N^os^ 25, 26, 27 juillet 1916, p. 1344.

H. Grenet et Fortineau. — *Etude sur une épidémie d'infections typhoïdiques (fièvre typhoïde et fièvre paratyphoïde).* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, n° 39, 40. 30 déc. 1915, p. 1298.

Grünberg et Rolly. — *Beitrag zur Frage der agglutinierenden Eigenschaften des sérums Typhuskranker auf Paratyphus und verwandte Bakterien.* Münsch. Méd. Woch. T. LII, 17 janvier 1905, p. 105.

A. Grimberg. — *Les typhoïdes intriquées.* Thèse Paris 1916.

Hilgermann. — *Zum Ausbau der Gruber-Widal, schen Reaktion.* Klin. Jahbr. T. XVIII, p. 360.

Johnson et Taggard. — Brit. Méd. J., 5 déc. 1896. New-Yorck. Méd. J., 31 oct. 1897.

Jouffroy. — *Contribution à l'étude bactériologique des affections typhoïdes et paratyphoïdes au cours de la campagne 1914-1915.* Thèse Pharmacie Nancy 1916.

H. Kayser. — *Ueber den Typhus A des Bacterium paratyphi, Typhus verumerfahrungen und zur Mischinfec-*

tionsfrage. Deutsch. Méd. Woch. 1er décembre 1904, p. 1803.

Marcel Labbé. — *Les infections typhiques et paratyphiques chez les vaccinés*. Annales Méd. T. III, n° I, janv. fév. 1916 p. 13.

L. Lagane. — *Diagnostic de laboratoire des fièvres paratyphoïdes*. La Presse Médicale, 27 mars 1915, p. 101.

L. Landouzy. — *Fièvre typhoïde et fièvre paratyphoïde. Typhoïdiques et paratyphoïdiques. Traitement des typhiques. Prophylaxie des fièvres typhoïdes*. La Presse Médicale 3 déc. 1914, p. 707.

P. P. Lévy. — *Interpretation du séro-diagnostic chez les sujets non vaccinés et vaccinés contre la fièvre typhoïde*. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, nos 27-28, 26 oct. 1916, p. 1652.

P.-P. Lévy et Pasteur Vallery-Radot. — *Remarques sur la technique de l'agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques*. Annales de méd. T. III. n°5, sept. oct. 1916, p. 504. — *Absence ou diminution momentanée de l'agglutinabilité de certains bacilles typhiques ou paratyphiques après leur isolement de l'organisme*. Annales de Méd. T. III. n° 5, sept. oct. 1916, p. 505.

Macé. — *Traité pratique de bactériologie*. Paris, Baillière 1913, T. II, p. 201.

H. Malliè. — *Les infections paratyphiques*. Paris, Vigot, 1916.

H. Méry. — *La vaccination antityphoïdique*. Paris, Baillière 1915.

A. Netter et L. Ribadeau-Dumas. — 1° *Détails sur l'agglutination dans trente-sept cas de typhoïdes et paratyphoïdes*. C. R. Soc. Biol. Tome LIX 1905, n° 31., 10 nov., p. 374. — 2° *Nouveaux cas d'infections paratyphoïdes. Présence constante du même type de bacilles chez tous les membres de la même famille atteints de l'une de ces infections*. C. R. Soc. Biol., T. LIX 1905, n° 32, 17 nov. p. 433.

— 3° *Troisième série d'infections paratyphoïdiques — Remarques sur la date d'apparition de l'agglutination et sur sa persistance plusieurs années après l'infection.* — C. R. Soc. Biol. T. LIX, 1905, n° 33, 24 nov., p. 447.

— 4° *Apparition des agglutinations spécifiques et des agglutinations de famille au cours des affections typhoïdes et paratyphoïdes.* C. R. Soc. Biol. Tome LIX, 1905. n° 34 1° déc., p. 502.

A. Netter. — Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris n°s 39-40, 30 déc. 1915, p. 1.322.

Ch. Nicolle. — *Suite d'expériences relatives au phénomène de l'agglutination des microbes.* — Annales Institut Pasteur, T. XVIII, p. 208.

Ch. Nicolle. et M Trenel. — *Recherches sur le phénomène de l'agglutination.* — Annales de l'Institut Pasteur, 25 août 1902.

P. Nobécourt et E. Peyre. — *1° Résultats des hémocultures pratiquées chez 375 malades du service des contagieux de F.* — Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris n°s 17-18, 2 juin 1916, p. 813.

— *2° Résultats des séro-diagnostics pratiqués dans le service des contagieux de F.* — Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 20 oct. 1916.

F. Rathery, L. Ambard, P. Vansteenberghe, R. Michel. — *Les fièvres paratyphoïdes B. à l'hôpital mixte de Zuydcoote de décembre 1914 à février 1916.* Paris, Alcan 1916.

Rieux et E. Sacquépée. — *Agglutination et coagglutination des bacilles paratyphiques et typhique* : C. R. Soc. Biol. T. LIX 1905, n° 33, 24 nov., p. 536.

Rimbaud. — *Le diagnostic et le pronostic des infections paratyphoïdes ; étude comparative entre les fièvres paratyphoïdes et la fièvre typhoïde.* Paris Médical, 25 mars 1916, p. 309.

E. Rist. — Etude sur la fièvre typhoïde. — *1° Mémoire.*

Recherches sur la séro-agglutination dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et sur l'influence exercée par la vaccination antityphique sur ce phénomène. — Annales de Médecine 1916. T. III n° 1, janv. fév., p. 54.

A. Rodet. — *Sur l'agglutination du bacille d'Eberth et du bacille coli par le sérum des animaux immunisés.* Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1° année 1899, p. 806, 2° Tome II, n° 1, 1900, 15 janvier, p. 54.

G. Ronneaux. — *Le Paratyphus. Les infections paratyphoïdiques*, Thèse Paris, 1904.

E. Sacquépée. — *Variabilité de l'aptitude agglutinative du bacille d'Eberth.* Annales de l'Institut Pasteur, 23 avril 1901 et 25 nov. 1901.

E. Sacquépée et F. Chevrel. — *Les infections paratyphoïdes dans l'Ouest de la France.* La Presse Médicale n° 68, 26 août 1905.

— *Les bacilles paratyphiques.* Bulletin de l'Institut Pasteur, T. V, nos 2 et 3, 30 janv. et 15 fév. 1907.

E. Sacquépée. — *Les porteurs de germes (bacilles typhiques et paratyphiques).* Bulletin de l'Institut Pasteur, T. VIII, nos 1 et 2, 15 et 30 janv. 1910.

— *Agglutinations paradoxales au cours d'infections typhoïdes avec septicémie éberthienne. Interprétation du fait par la préexistence d'une infection paratyphoïde.* Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, nos 11-12, 6 avril 1916, p. 443.

M. Salomon. — *La séro-réaction de Widal a-t-elle une valeur diagnostique chez les vaccinés?* La Presse Médicale 28 févr. 1916, p. 91.

Sartory et Lasseur. — *Les états typhoïdes (études bactériologiques).* Soc. Méd. de Nancy, mars 1915.

Sehrwald. — *Steigerung der agglutinerbarkeit der typhusbazillen und ibre Wert für die Typhus-diagnose. Deutsche Méd. Wosch.* 1905, p. 261.

L. Spillmann. — *La fièvre typhoïde.* Soc. Méd. de Nancy n° 4, mars, avril 1915.

Van de Velde. — Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. 1897, T XI, n° 3.

H. Vincent et L. Muratet. — *Fièvres typhoïde et paratyphoïdes.* Paris, Masson 1916.

R.-J. Weissenbach et C. Gautier. — *Les procédés de laboratoire dans le diagnostic des infections à bacilles typhique et paratyphiques.* Revue de Pathologie de Guerre, n° 4, 1916.

R.-J. Weissenbach. — *Bacille paratyphique B, ne présentant pas les caractères du type sur les cultures en milieux aux sels métalliques.* Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. Séance du 20 janvier 1917, T. LXXX, p. 91.

F. Widal et Sicard. — Soc. Biol., 28 nov. 1896.

— *Affections dites paratyphiques et séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1896 3e S. XIII, p. 553.

F. Widal. — *1° Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 26 juin 1896. 2° Congrès de Nancy, 6 août 1896.

F. Widal et Sicard. — *Etudes sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques.* Annales de l'Institut Pasteur, mai 1897, n° 5, p. 353.

F. Widal et Nobécourt. — *Séro-réaction dans une infection à paracolibacille.* Semaine médicale, 4 août 1897, p. 285.

F. Widal. — *Les associations microbiennes dans l'organisme. Superposition des actions humorales propres à chaque microbe dans les infections combinées.* Congrès de Montpellier, 1898.

— *A propos de la vaccination antityphoïdique.* Paris-Médical, 17 avril 1915, p. 481.

— *Etude sur les vaccinations mixtes antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques.* Acad. Médecine, 10 août 1915; et la Presse médicale 19 août 1915 p. 305.

F. Widal et J. Courmont. — *Revaccination antityphoïdique et vaccination antiparatyphoïdique.* La Presse médicale, 10 février 1916, p. 57.

Zupnik et Posner. — *Typhus und Paratyphus.* Prag. Méd. Woch. 1903 (avril) XXVIII, n° 10, p. 205.

Coulommiers. — Imp. Dessaint & Cie, 41, rue de Melun.